

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) Patent Gazette (A)

MP - 881

(19) Patent office of Japan (JP)

(11) Patent application No.

Tokkaihei 7-138258

(43) Date of release:30/5/1995

| (51)Int.Cl. ⁶ | Identification Code | Internal office ref.No. | F1 | Technical specification area |
|--------------------------|------------------------|-------------------------------|----|------------------------------------|
| C 07 D 417012 | 233 | | | |
| | 207 | 9454 - 4C | | |
| A61 K 31/425 | 231 | 9454 - 4C | | |
| 31/44 | ADP | | | |

Unclaimed for investigation

No. of scopes 1 OL

| (51)Int.Cl.6 | Identification No. 213 233 | Internal office ref. No. | F1 | Technical specification area |
|-----------------|----------------------------------|-----------------------------|----|------------------------------------|
| C07 D 417p14 | | | | |
| 11(C07 D 417/12 | | | | |
| 233:32 | | | | |
| 277:34) | | | | |
| (C08 D 417/12 | | | | |
| 233:60 | | | | |
| 277:34) | | | | |
| (C07 D 417/12 | | | | |
| 207:27 | | | | |
| 277:34) | | | | |
| (C07 D 417/12 | | | | |
| 231:12 | | | | |
| 277:34) | | | | |
| (C07 D 417/14 | | | | |
| 233:32 | | | | |
| 277:34 | | | | |
| 317:48) | | | | |
| (C07 D 417/14 | | | | |
| 213:04 | | | | |
| 233:32 | | | | |
| 277:34) | | | | |
| (C07 D 417/14 | | | | |
| 213:64 | | | | |
| 233:32 | | | | |
| 277:34) | | | | |

(21) Application No. : TOKKAIHEI 5 - 286509

(22) Date of Application : 16/11/1993.

(71) Name of the Applicant : Daihoc Pharmaceuticals Ltd.

Address : 000207827
Tokyoto, Chiyodaku, Kandaseu,
Cho 1- 27.

(72) Name of the Inventor : Mr. Ogawa

Address : Tokushima ken,
Meiseigunseki 1 machi,
Aihataji Takahata 1446.

(72) Name of the Inventor : Mr. Yano

Address : Saitamaku, Hannashi,
Nakacho 12 - 13 - 402.

(72) Name of the Inventor : Mr. Fukushima

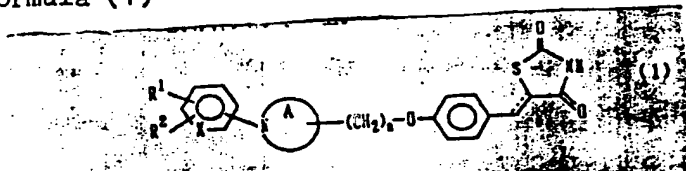
Address : Saitamakeu, Hannasni,
Honcho 3 - 8 - 5 202

(74) Name of the representative : Attorney Ariga.

(54) (Title of the invention) Thiazolidine dione derivative
or its salts.

(57) (Summary) (With modifications)

(Structure) This invention deals with thiazolidine dione derivative or its salts which may be represented as per formula (1)

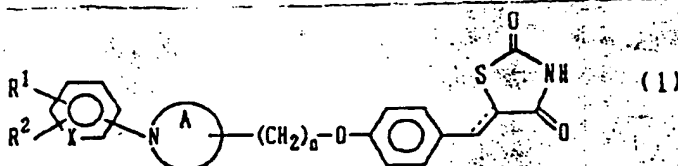


(In this formula, R^1 , R^2 represents low grade alkyl or low grade alkoxy group which may contain H, Halogen and halogen atom. Or it is also allowed to form a ring with alkylene dioxy chain with bonding of R^1 and R^2 ; x represents nitrogen atom or CH group; "A" represents pyrazole ring imidazole ring, pyrrolidinone ring and imidazolidinone ring with substituents; "n" represents the integer from 1 ~ 4.

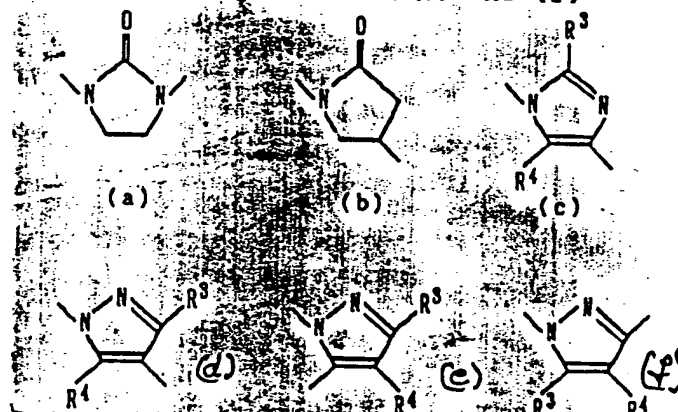
(Merits) This derivative which helps in bringing down the blood sugar and also the lipids present in the blood, proves effective in the treatment of diabetes.

(Scope of the invention)

(Scope 1) This invention deals with the thiazolidine dione derivative or its salts which may be represented as per formula (1) below



(In which R^1 and R^2 represent the same or different low grade alkoxy group or low grade alkyl which may contain hydrogen atom, halogen atom or halogen atom; or else it is also allowed on the part of R^1 and R^2 to become bonded with each other so as to form a ring with alkylene dioxy ^{chain} with the carbon number ranging from 1~3; 'x' represents nitrogen atom or CH group; ----- represents single bonding or double-bonding; 'A' represents hetero ring which is selected from the following formulae (a). (b). (c). (d). (e) and (f)



(in which R^3 and R^4 represent the same or different hydrogen atom or low grade alkyl group); 'n' represents integer ranging from 1~4

(Details of the invention)

(Industrial Applications) This invention deals with a new thiazolidine dione derivative which proves effective in reducing the blood sugar and also the lipids present in the blood.

(0002)

(Old Methods) At present sulphonyl urea is being widely used in curing the diabetes. But this sulphonyl urea has a tendency to bring about serious and prolonging state of hypoglycemia and ultimately leads to a state of immunity towards the medicines. Hence, it needs thorough control at the time of administration.

(0003)

In order to overcome the above problems, it became necessary to develop a medicine which can replace sulphonyl urea in curing diabetes. In this connection, more attention is being paid towards the usage of medicine which is capable of controlling diabetes by increasing the receptivity/sensitivity towards insuline, since this medicine has various side-effects, it is not considered suitable for controlling diabetes.

(0004)

On the other hand, the diabetic patients mostly suffer from hyperglycemia. Hence it becomes extremely necessary to develop such a medicine which is capable of controlling the lipids present in the blood apart from controlling diabetes.

(0005)

(Problems which ought to be overcome with this invention)

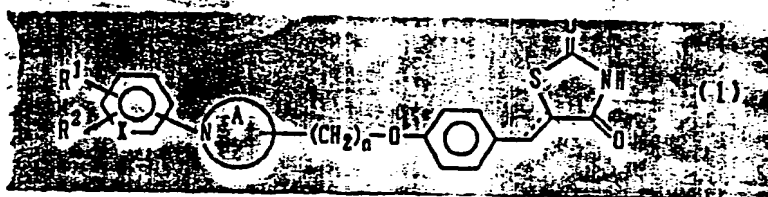
The purpose of this invention is to recommend a new compound which is capable of curing diabetes and controlling blood sugar and also lipids present in the blood without side effects.

(0006)

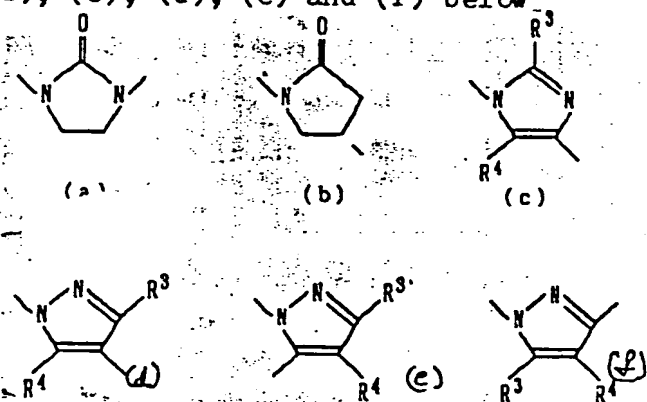
(Steps taken to solve the problems) The inventors of this compound made a deep and sincere study with a view to overcome the above problems. As a result, they could finally arrive at a new thiazolidine dione derivative as per formula (1) below which is capable of controlling the blood sugar as well as the lipids present in the blood.

(0007)

This invention, in other words, deals with the thiazolidine dione derivative or its salts which may be represented as per formula (1) below:



(In which R^1 and R^2 represent the same or different low grade alkoxy group or low grade alkyl group which may contain hydrogen atom, halogen atom or halogen atom; or else, it is also allowed on the part of R^1 and R^2 to get bonded so as to form a ring with alkylene dioxy chain consisting of carbon number ranging from 1~3; 'x' represents nitrogen atom or group; ----- represents single bonding or double bonding; 'A' represents hetero ring which is selected from the formulae (a), (b), (c), (d), (e) and (f) below



(0009)

(In these formulae, R^3 and R^4 represent the same or different hydrogen atom or low grade alkyl group); "n" represents integer ranging from 1~4)

(0010)

Since *optical* isomers are present in the thiazolidine dione derivative at formula (1) above, this invention also covers all these isomers.

(0011)

As for halogen atoms represented with R^1 and R^2 it is allowed to use fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom etc. As for low grade alkyl group, it is allowed to cite straight chained or branched alkyl group with carbon number ranging from 1~6 such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc.

(0012)

When it comes to low grade alkyl group consisting of halogen atom, it is allowed to cite straight chained or branched alkyl group (with carbon number ranging from 1~6) consisting of halogen atoms in a range of 1~3 nos. In this connection, it is allowed to use such alkyl groups as chloromethyl, bromomethyl, iodomethyl, fluoromethyl, dichloromethyl, dibromomethyl, difluoro methyl, trichloromethyl, trifluoro methyl, tribromo methyl, 2-chloroethyl, 2-bromoethyl, 2-fluoro methyl, 1,2-dichloroethyl, 2,2-difluoroethyl, 1-chloro-2-fluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 2,2,2-trichloro ethyl, 3-fluoro propyl, 3,3,3-trichloro propyl, 4-chlorobutyl, 5-chloroheptyl, 6-chlorohexyl, 3-fluoropropyl, 3,3,3-trichloro propyl, 4-chlorobutyl, 5-chloroheptyl, 6-chlorohexyl, 3-chloro-2-methyl propyl groups etc.

chained or branched alkoxy group with carbon number ranging from 1~6 such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy sec-butoxy, tert-butoxy, n-pentyloxy, isopentyl oxy, n-hexyloxy groups etc.

(0014)

When it comes to low grade alkoxy group consisting of halogen atom, it is allowed to use straight chained or branched alkoxy group (with carbon number ranging from 1~6) consisting of halogen atoms in a range of 1~3 Nos. In this connection, it is allowed to cite chloro methoxy, bromomethoxy, ~~iodomethoxy~~ ^{Iodomethoxy}, fluoromethoxy, dichloromethoxy, dibromomethoxy, difluoromethoxy, trichloromethoxy, tribromomethoxy, trifluoromethoxy, 2-chloroethoxy, 2-bromoethoxy, 2-fluoroethoxy, 1,2-dichloroethoxy, 2,2-difluoroethoxy, 1-chloro-2-fluoroethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 2,2,2-trichloroethoxy, 3-fluoropropoxy, 3,3,3-trichloropropoxy, 4-chlorobutoxy, 5-chloropentyloxy, 6-chlorohexyloxy, 3-chloro-2-methyl propyl oxy groups.

(0015)

In the case of alkylene dioxy chain with carbon number ranging from 1~3 with R¹ and R² bonded together, it is allowed to use methylene dioxy, ethylene dioxy, propylene dioxy chains.

(0016)

When it comes to the salts of the compound specified^{by} formula (1) as per this invention, it is allowed to use basic salts or acid added salts which react upon the basic compounds or acids which are pharmaceutically permissible. As for the above said acid added salts, it is allowed to use the salts of organic acids such as maleic acid, tartaric acid, citric acid, acetic acid, benzoic acid, fumaric acid, p-toluene sulphonic acid, ethene sulphonic acid, malic acid, oxalic acid etc, and salts of inorganic acids such as hydrochloric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, hydrobromic acid etc which are the compounds and acids consisting of basic group, particularly amino group, mono or di low grade alkyl amino group. As for basic salts, it is allowed to use the salts of alkali earth metals and alkali metals such as sodium, potassium, magnesium, calcium etc. and organic salts of amines such as ammonia, methyl amine, dimethyl amine, piperidine, cyclonexyl amine, triethyl amine etc.

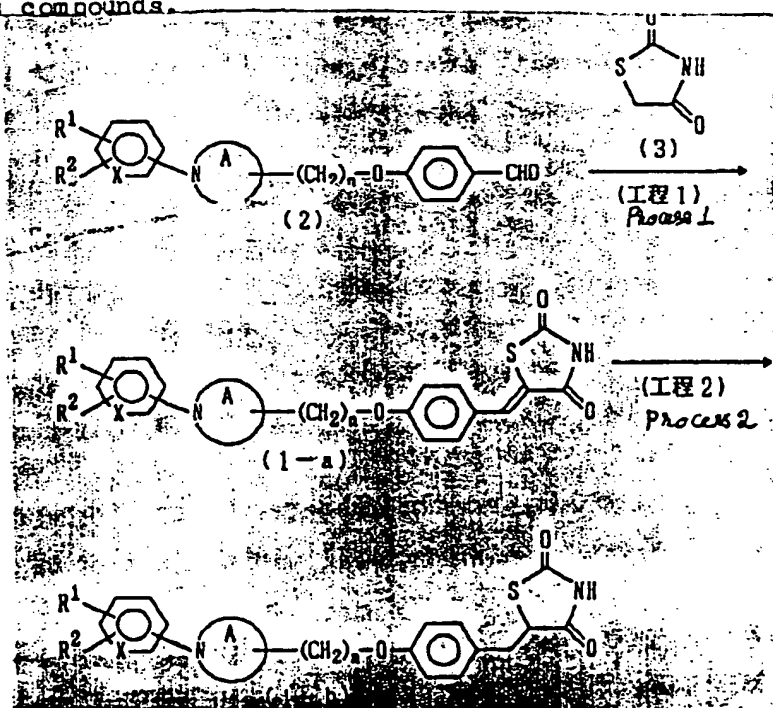
(0017)

The compound at formula (1) which is recommended as per this invention can be obtained by means of method A given below by using various compounds.

(0018)

(compound 3)

(Method A)



(0019)

(In these formulae, R^1 , R^2 , x, A and n represent the same as above) In other words, benzaldehyde derivative (2) is made to react with 4-thiazolidine dione (3) in the presence of basic compound so as to obtain the compound (1-a) as per this invention which is further reduced/deoxidised so as to obtain the compound (1-b) as per this invention.

(0020)

Let us deal with the method A stage by stage in detail.

(Process 1) The compound (1-a) as per this invention is obtained by promoting reaction between the compound specified above at formula (2) and 2,4-thiazolidine dione (3) in appropriate/suitable solvent and in the presence of basic compound. There are no restrictions as to what type the solvent ~~used~~ shall be used in this case except that the solvent used shall not participate in the reaction. As for such solvents, it is allowed to use aromatic hydrocarbons such ^{as} benzene, toluence, xylene etc; fatty acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid etc; ethers such as diethyl ether tetrahydrofuran, dioxane, dimethoxy ethane etc; alcohols such as methanol, ethanol, propanol 2-propanol, butanol etc, aprotic polar solvents such as N,N-dimethyl formamide, N,N-dimethyl acetamide, acetonitrile, dimethyl sulphoxide, hexamethyl phosphoric triamide etc.

(0021)

When it comes to the usage of basic compounds, it is allowed to use organic basic compounds such as alkali metals of fatty acids like sodium acetate, potassium acetate etc; tertiary amines such as triethyl amine, pyrridine etc; secondary amines such as piperidine etc; Alkali Metallic salts of carbonates

such as Sodium Carbonate, Potassium carbonate etc;
inorganic basic compounds such as alkalimetallic salts of
hydrogen carbonates like ~~as~~ sodium hydrogen carbonate,
potassium hydrogen carbonate etc; alkali metals such as
sodium, potassium etc; hydrogenated alkali metals such as
sodium hydride etc. It is allowed to use thiazolidine dione
(3) in a range of 1~3 mole equivalent against 1 mole of
compound 1 specified at formula (2); when it comes to basic
compound, it is allowed to use it in a range of 0.01~10 mol.
equivalent or preferably in a range of 0.05~3 mol.
equivalent against 1 mole of compound 1. As for the reaction
temperature, it is allowed to maintain it in a range of
0°C upto the boiling point of the solvent or preferably
in a range of 60~140°C. When it comes to the duration of
the reaction, it is allowed to maintain it from 0.5~48 hours
or preferably from 1~24 hours.

(0022)

The compound (1-a) as per this invention which is thus
obtained itself possesses the function of controlling blood
sugar. Further, this compound is separated in the form of
intermediate (or without separating it also) and is then
made to undergo process 2 so as to obtain compound (1-b)

(0023)

(Process 2) The compound which is specified above at formula
(1-b) can be obtained by promoting catalytic reduction in ~~the~~
respect of compound (- a) in the inactive solvent under the
presence of catalyst.

(0024)

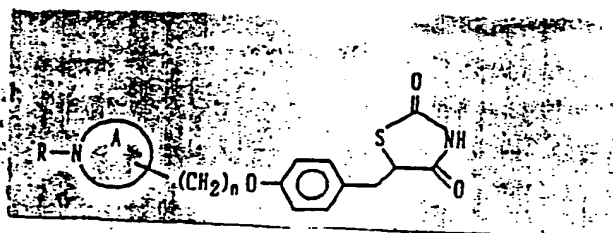
In this case, there are no restrictions as to what type of the solvent shall be used but the solvent used shall not participate in the reaction. As for such solvents, it is allowed to use ethyl acetate, methanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, N,N-dimethyl ^{formamide} formide, acetic acid either individually or in mixed condition. When it comes to the catalyst, it is allowed to use palladium carbon, platinum etc. As for hydrogen pressure, it is advisable to maintain it in a range of normal pressure \sim 500 at atmospheric pressure or preferably in a range of normal pressure \sim 80 atmospheric pressure. The duration for the reaction shall be maintained in a range of 0.5 \sim 48 hours or preferably in a range of 2 \sim 24 hours.

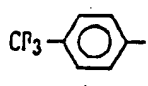
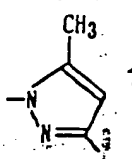

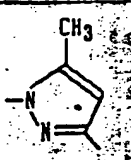
(0025)

The compound which is specified above at formula (2) can be obtained through the following methods such as methods B, C, D and E by using various compounds as the raw materials.

(0026)

(Compound 4)



| Compound No. | R | A n | Melting point (°C) Molecular formula | Yield % | Outcome of elementary analysis (%) or H-NMR values (outcome of the analysis) (CDCl ₃) | | |
|--------------|---|---|---|---------|---|-------------------|----------------------|
| 127 |  |  | 79 - 82 $C_{22}H_{18}N_3O_3F_3S$ | 57 | C 57.26 (57.20 | H 3.93 3.93 | N 9.11 9.01) |
| 128 |  |  | 165 - 167 $C_{21}H_{19}N_3O_3S$ | 24 | C 64.11 (63.81 | H 4.87 4.63 | N 40.68 10.55) |

(0143)

Experiment 1 (Sugar control in the case of the mouse)

suspend the subject compound in 0.5% (W/v) hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) solution so that the said compound is maintained at 2.5 mg/ml (compound 102 is 1.5 mg/ml; compound 122 is 0.75 mg/ml). Administer it forcefully on a male kk-Ay mouse (Nihon crea, 1 group 6 nos.) of 8~10 weeks old at a proportion of 0.1ml per 10 grams of body weight by means of oral sonde. Administer the subject compound twice per day i.e. once in the morning and once in the evening continuously for a period of 5 weeks. Collect the blood sample from the veins at the tail of the mouse before commencing the experiment and also the day following the completion of administering the medicine and put it in a blood collecting tube which is added with heparin. Further, measure the value of blood sugar by means of glucose oxidase method. Determine the rate (percentage) of control from this value with the help of the following formula (a). The result thus obtained are shown in Table 43.

Value of blood sugar in the mice on which the medicine is administered.

Rate of control (%) =

1 ————— x 100

Value of blood sugar in the mice on which the medicine is not administered.

..... (C)

(0145)

(Table 43)

| The subject compound (compound No.) | Control in blood sugar (%) |
|--|-------------------------------|
| 98 | 41 |
| 99 | 53 |
| 101 | 34 |
| 102 | 52 |
| 122 | 21 |

(0146)

(Merits of the Invention) Thiazolidine dione derivative (1) which is recommended as per this invention proves excellent in the treatment of diabetes as it possesses the functions of controlling the blood sugar and also the lipids present in the blood.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-138258

(43) 公開日 平成7年(1995)5月30日

| | | | | |
|---------------------------|-------|---------|-----|--------|
| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| C 0 7 D 417/12 | 2 3 3 | | | |
| | 2 0 7 | | | |
| | 2 3 1 | | | |
| A 6 1 K 31/425 | ADP | 9454-4C | | |
| 31/44 | | 9454-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数1 OL (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-286509

(22) 出願日 平成5年(1993)11月16日



(71) 出願人 000207827

大鵬薬品工業株式会社

東京都千代田区神田錦町1-27

(72) 発明者 矢野 伸吾

埼玉県飯能市仲町12-13-402

(72) 発明者 小川 和男

徳島県名西郡石井町藍畑字高畑1446

(72) 発明者 福島 正和

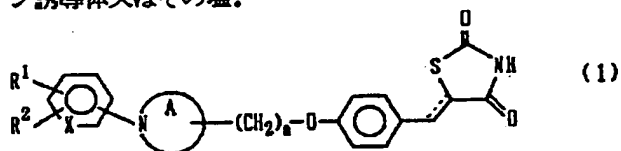
埼玉県飯能市本町3-8-5-202

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

(54) 【発明の名称】 チアゾリジンジオン誘導体又はその塩

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式(1)で表わされるチアゾリジンジオン誘導体又はその塩。



(式中、 R^1 、 R^2 は、H、ハロゲン、ハロゲン原子を有することがある低級アルキル若しくは低級アルコキシ基を示すか、 R^1 と R^2 が結合してアルキレンジオキシ鎖で環を形成してもよい。Xは窒素原子又はCH基を示し、Aは置換基を有することがあるイミダゾリジノン環、ピロリジノン環、イミダゾール環又はピラゾール環を示し、nは1~4の整数である)

【効果】 優れた血糖低下作用及び血中脂質低下作用を有し、糖尿病治療剤として有用である。

1

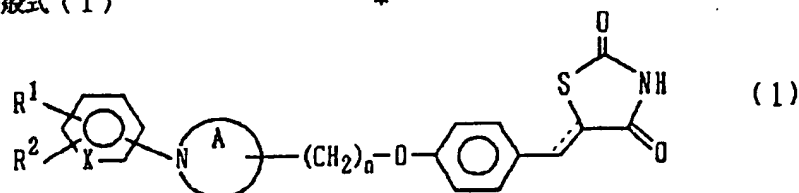
2

【特許請求の範囲】

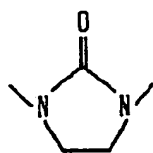
【請求項1】 次の一般式(1)

*【化1】

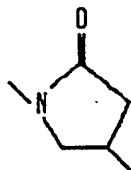
*



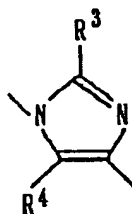
〔式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又はハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル若しくは低級アルコキシ基を示すか、 R^1 及び R^2 が結合して炭素数1～3のアルキレンジオキシ鎖で環を形成してもよい。Xは窒素原子又はCH基を示し、 \cdots は単結合又は二重結合を示し、Aは式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、及び(f)



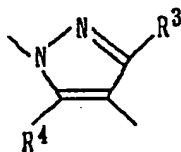
(a)



(b)



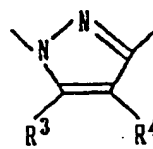
(c)



(d)



(e)



(f)

(ここで、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す) から選ばれるヘテロ環を示す。 n は1～4の整数を示す。) で表わされるチアゾリジンジオン誘導体又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、血糖低下剤、抗高脂血症剤として有用な新規チアゾリジンジオン誘導体又はその塩に関する。

【0002】

【従来の技術】 現在、糖尿病治療剤として用いられる合成血糖低下剤としては、スルホニルウレア剤が多用されている。しかしながら、スルホニルウレア剤は、重篤かつ遷延性の低血糖を引き起こしたり、薬剤耐性が出る等の欠点があり、使用に際しては十分な管理が必要である。

【0003】 従って、スルホニルウレア剤に代わる血糖※50

※低下剤の開発が望まれており、最近末梢におけるインスリンの感受性を高めて血糖低下作用を示す薬剤が注目を集めている。しかし、この薬剤も、副作用があり、血糖低下作用も十分でないという欠点があった。

【0004】 一方、糖尿病患者は高脂血症を合併している場合が多く、血中脂質低下作用を併せ持つ血糖低下剤が開発されれば、極めて有用な医薬となり得る。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 従って、本発明の目的は、優れた血糖低下作用及び血中脂質低下作用を有し、しかも副作用が少なく、糖尿病治療剤等の医薬として有用な新規化合物を提供することにある。

【0006】

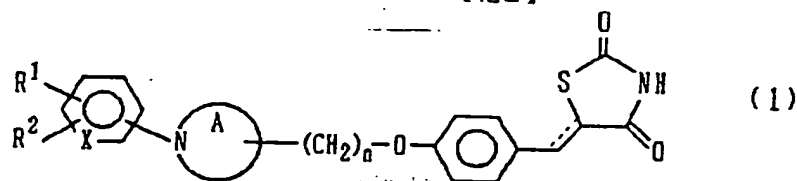
【課題を解決するための手段】 斯かる実状に鑑み本発明者らは鋭意研究を行ったところ、下記一般式(1)で表わされる新規なチアゾリジンジオンが優れた血糖低下作用及び血中脂質低下作用を有し、医薬として有用である

ことを見出し、本発明を完成した。

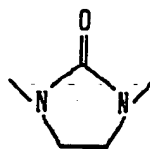
【0007】すなわち本発明は、次の一般式(1)

*【0008】

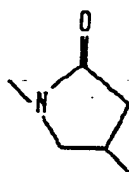
*【化2】



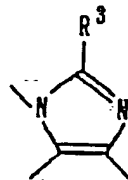
〔式中、 R^1 及び R^2 は同一又は異なつて、水素原子、ハロゲン原子又はハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル若しくは低級アルコキシ基を示すか、 R^1 及び R^2 が結合して炭素数1~3のアルキレンジオキシ鎖で環を形成してもよい。Xは窒素原子又はCH基を示し、 \cdots は単結合又は二重結合を示し、Aは式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、及び(f)



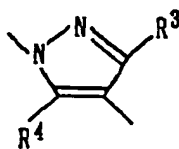
(a)



(b)



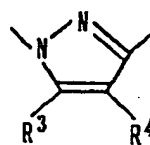
(c)



(d)



(e)



(f)

【0009】(ここで、 R^3 及び R^4 は、同一又は異なつて水素原子又は低級アルキル基を示す)から選ばれるヘテロ環を示す。nは1~4の整数を示す。)で表わされるチアゾリジンジオン誘導体又はその塩に係るものである。

【0010】なお、上記一般式(1)で表わされるチアゾリジンジオン誘導体には光学異性体が存在するが、本発明はこれらすべての異性体を包含する。

【0011】一般式(1)中、 R^1 及び R^2 で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が例示される。低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基が挙げられる。

【0012】またハロゲン原子を有する低級アルキル基としては、例えばクロロメチル、プロモメチル、ヨード

※メチル、フルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-プロモエチル、2-フルオロエチル、1, 2-ジクロロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1-クロロ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、3-フルオロプロピル、3, 3, 3-トリクロロプロピル、4-クロロブチル、5-クロロヘプチル、6-クロロヘキシル、3-クロロ-2-メチルプロピル基等の1~3個のハロゲン原子を有する炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基が挙げられる。

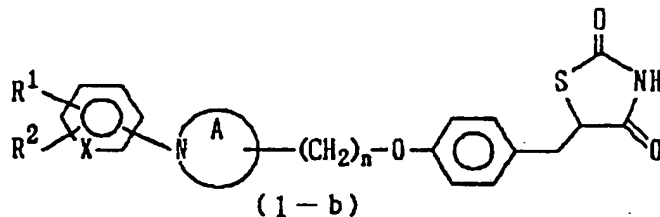
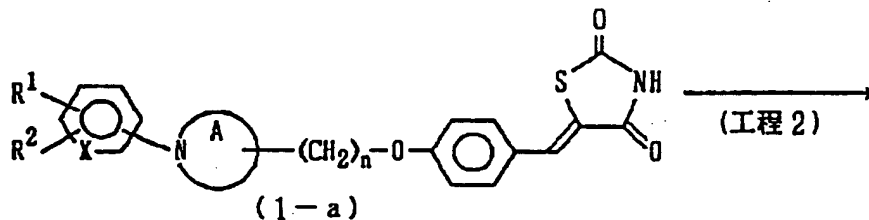
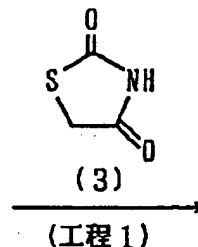
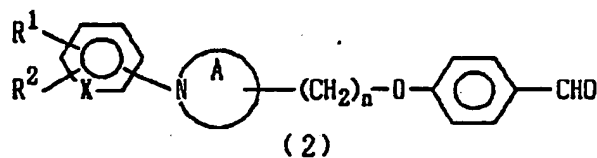
【0013】低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖又は

分岐鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

【0014】ハロゲン原子を有する低級アルコキシ基としては、例えばクロロメトキシ、プロモメトキシ、ヨードメトキシ、フルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、ジプロモメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリプロモメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-クロロエトキシ、2-プロモエトキシ、2-フルオロエトキシ、1, 2-ジクロロエトキシ、2, 2-ジフルオロエトキシ、1-クロロ-2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、3-フルオロプロポキシ、3, 3, 3-トリクロロプロポキシ、4-クロロブトキシ、5-クロロペンチルオキシ、6-クロロヘキシルオキシ、3-クロロ-2-メチルプロピルオキシ等の1~3個のハロゲン原子を有する炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

【0015】また、 R^1 及び R^2 が結合した炭素数1~3のアルキレンジオキシ鎖としては、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ鎖が挙げられる。

(A法)



【0019】(式中、 R^1 、 R^2 、X、A及びnは前記と同じものを示す)すなわち、ベンズアルデヒド誘導体(2)に2, 4-チアゾリジンジオン(3)を塩基性化合物の存在下反応せしめれば、本発明化合物(1-a)が得られ、更にこれを還元させれば本発明化合物(1-※50

*【0016】本発明の一般式(1)で表わされる化合物の塩としては、薬学的に許容される酸又は塩基性化合物を作用させた酸付加塩又は塩基塩が挙げられる。上記酸付加塩としては、本発明の一般式(1)の化合物のうち塩基性基、特にアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基を有する化合物と酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸との塩が例示できる。塩基塩としては、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属及びアルカリ土類金属との塩、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ヒペリジン、シクロヘキシルアミン、トリエチルアミン等のアミン類等の有機塩が例示できる。

【0017】本発明化合物(1)は、種々の化合物を原料として、例えば次のA法により製造することができる。

【0018】

*20 【化3】

※b)が得られる。

【0020】A法の各工程は詳細には、以下の如くして実施される。

(工程1) 本発明化合物(1-a)は、上記一般式(2)で表わされる化合物と2, 4-チアゾリジンジオ

ン(3)とを、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に反応させることにより製造できる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；蟻酸、酢酸、プロピオン酸等の脂肪酸類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

【0021】ここで用いる塩基性化合物としては、例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等の脂肪酸アルカリ金属塩、トリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類、ピペリジン等の第2級アミン類等の有機塩基性化合物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等の無機塩基性化合物が挙げられる。原料の割合は、一般式(2)の化合物1モルに対してチアゾリジンジオン(3)を1~3モル当量、塩基性化合物を0.01~10モル当量、より好ましくは0.05~3モル当量使用するのがよい。反応温度は0℃~溶媒の沸点程度、特に

60~140℃が好ましい。反応時間は0.5~48時間、特に1~24時間が好ましい。

【0022】このようにして得られる本発明化合物(1-a)は、これ自身血糖低下作用を有しているが、更にこれを中間体として単離し、又は単離せずに次の工程2により本発明化合物(1-b)とすることができる。

【0023】(工程2)上記一般式(1-b)で表わされる化合物は、上記一般式(1-a)で表わされる化合物を不活性溶媒中、触媒の存在下に接触還元させることにより製造できる。

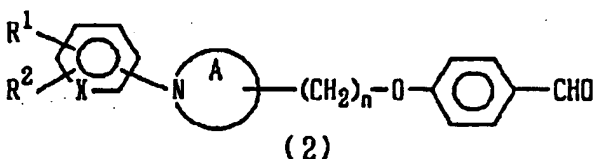
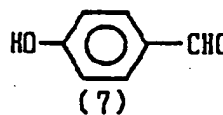
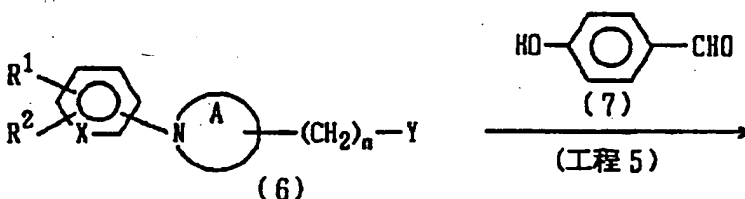
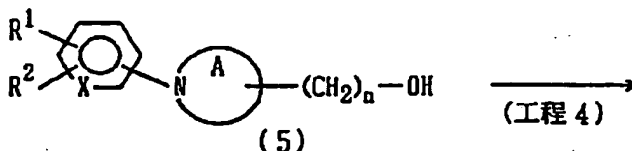
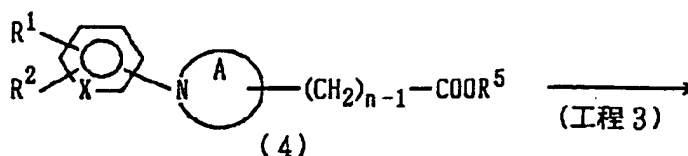
【0024】ここで用いる溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えば酢酸エチル、メタノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸等を単独で又は混合して使用できる。触媒としては、例えば、パラジウム炭素、白金等が使用できる。水素圧は常圧~500気圧、特に常圧~80気圧が好ましい。反応温度は0~100℃、特に室温~70℃が好ましい。反応時間は0.5~48時間、特に、2~24時間が好ましい。

【0025】また、上記一般式(2)で表わされる化合物は、種々の化合物を原料として、例えば下記B法、C法、D法又はE法により製造することができる。

【0026】

【化4】

9
(B法)



【0027】(式中、 R^1 、 R^2 、 A 、 X 及び n は前記と同じものを示し、 R^5 は水素原子又は低級アルキル基を、 Y はハロゲン原子、置換基を有することのある低級アルカンスルホニルオキシ基又は置換基を有することのある低級アリールスルホニルオキシ基を示す。)

【0028】上記一般式(6)の化合物において、 R^5 で示される低級アルキル基及び Y で示されるハロゲン原子としては、前記 R^1 、 R^2 の例示と同様のものが挙げられる。置換基を有することのある低級アルカンスルホニルオキシ基としては、例えばメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のハロゲン原子で置換されてもよい炭素数1~6のアルカンスルホニルオキシ基が挙げられ、また、置換基を有することのある低級アリールスルホニルオキシ基としては、例えばベンゼンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、 p -クロロベンゼンスルホニルオキシ、 m -ニトロベンゼンスルホニルオキシ基等の炭素数1~6のアルキル基、ハロゲン原子若しくはニトロ基で置換されてもよいアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

【0029】上記反応工程式における各工程は、より詳細には以下のごとくして実施される。

(工程3) 上記一般式(5)で表わされる化合物は、一般式(4)で表わされる、特開平3-275666号公*

*報、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー、Vol. 24, 1757-1763、1987; ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー、Vol. 24, 1669-1675、1987; シンセシス 1986, 753-755; ケミヒテ ベリヒテ、Vol. 116, 3039-3061、1983、ガツエッタ キミカ イタリアナ、Vol. 70, 227-235、1940等に文献記載の公知化合物又は従来公知の方法により製造された化合物を不活性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の存在下に還元することにより製造できる。

【0030】溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類等を単独で又は混合して使用できる。原料の割合は、一般式(4)の化合物1モルに対して水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等を0.5~10モル当量使用するのがよい。反応温度は0~100℃、特に0~50℃が好ましい。反応時間は0.1~24時間、特に0.5~6時間が好ましい。本反応により得られる一般式(5)の化合物は単離し、又は単離せずに工程4に用いることができる。

【0031】(工程4) 上記一般式(6)で表わされる

化合物は、上記一般式(5)で表わされる化合物を、不活性溶媒中、有機塩基性化合物の存在下若しくは非存在下に、ハロゲン化剤、ハロゲン原子で置換されてもよい炭素数1~6の低級アルカンスルホニルクロライド又は置換基を有することのある低級アリアルスルホニルクロライドと反応させることにより製造できる。

【0032】本反応は通常適当な溶媒中で行われ、溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；トリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。有機塩基性化合物としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類等が挙げられる。ハロゲン化剤としては、例えばチオニルクロライド、オキシ塩化燐、五塩化燐、三臭化燐等が挙げられる。

【0033】ハロゲン原子で置換されてもよい炭素数1~6の低級アルカンスルホニルクロライドとしては、例えばメタンスルホニルクロライド、エタンスルホニルクロライド、プロパンスルホニルクロライド、トリフルオロメタンスルホニルクロライド等が挙げられる。置換基を有することのある低級アリアルスルホニルクロライドとしては、例えばベンゼンスルホニルクロライド、トルエンスルホニルクロライド、p-クロロベンゼンスルホニルクロライド、m-ニトロベンゼンスルホニルクロライド等が挙げられる。

【0034】原料の割合は、一般式(5)の化合物1モルに対して有機塩基性化合物を1~3モル当量、ハロゲン化剤、ハロゲン原子で置換されてもよい炭素数1~6の低級アルカンスルホニルクロライド又は置換基を有することのある低級アリアルスルホニルクロライドを1~2モル当量使用するのがよい。反応温度は0℃~溶媒の沸点程度、特に0~100℃が好ましい。反応時間は0.1~24時間、特に0.5~3時間が好ましい。本

反応により得られる一般式(6)の化合物は単離し、又は単離せずに工程5に用いることができる。

【0035】(工程5)上記一般式(2)で表わされる化合物は、ベンズアルデヒド(7)と一般式(6)で表わされる化合物を、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に反応させることにより製造できる。

【0036】溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ピリジン、ピペリジン、トリエチルアミン等のアミン類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のアルキルケトン類；メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

【0037】塩基性化合物としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類等の有機塩基性化合物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等の無機塩基性化合物が挙げられるが、有機塩基性化合物を用いる場合は溶媒を必要としなくてもよい。

【0038】原料の割合は、一般式(6)の化合物1モルに対してベンズアルデヒド(7)を1~2モル当量、塩基性化合物を1~5モル当量、より好ましくは1~2モル当量使用するのがよい。反応温度は0℃~溶媒の沸点程度、特に0~80℃が好ましい。反応時間は0.5~48時間、特に1~24時間が好ましい。

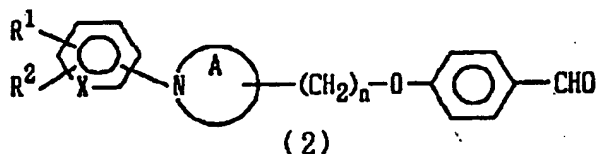
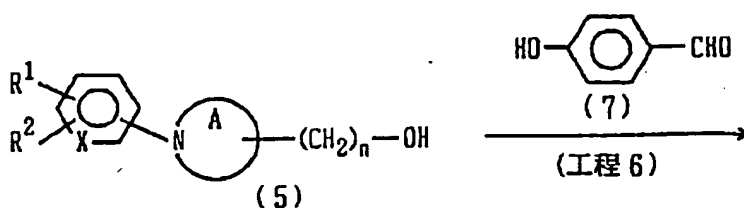
【0039】本反応により得られる一般式(2)の化合物は単離し、又は単離せずに工程1に用いることができる。

【0040】

【化5】

13
(C法)

14



【0041】(式中、 R^1 、 R^2 、 A 、 X 及び n は前記と同じものを示す)上記反応工程式における各工程は、より詳細には以下のごとくして実施される。

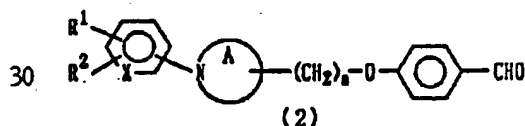
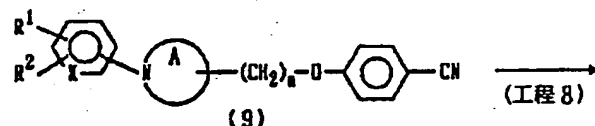
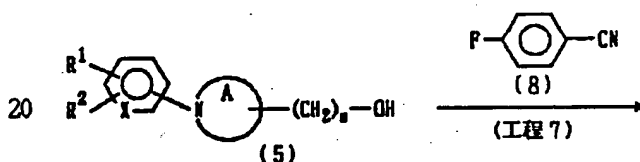
【0042】(工程6)上記一般式(2)で表わされる化合物は、一般式(5)で表わされる化合物とベンズアルデヒド(7)を、適当な溶媒中、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルの存在下に反応させることにより製造できる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のアルキルケトン類； N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

【0043】原料の割合は、一般式(5)の化合物1モルに対してベンズアルデヒド(7)を1~2モル当量、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジエチルを1~5モル当量、より好ましくは1~2モル当量使用するがよい。反応温度は0℃~溶媒の沸点程度、特に0~80℃が好ましい。反応時間は0.25~48時間、特に0.5~8時間が好ましい。本反応により得られる一般式(2)の化合物は単離し、又は単離せずに工程1に用いることができる。

【0044】

【化6】

* (D法)



【0045】(式中、 R^1 、 R^2 、 X 、 A 及び n は前記と同じものを示す)上記反応工程式における各工程は、より詳細には以下のごとくして実施される。

【0046】(工程7)上記一般式(9)で表わされる化合物は、 p -フルオロベンズニトリル(8)と上記一般式(5)で表わされる化合物を、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に反応させることにより製造できる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ピリジン、ヒペリジン、トリエチルアミン等のアミン類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のアルキルケトン類；メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類； N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

【0047】塩基性化合物としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類等の有機塩基性化合物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等の無機塩基性化合物が例示できるが、有機塩基性化合物を用いる場合は溶媒を必要としなくてもよい。原料の割合は、一般式(5)の化合物1モルに対してp-フルオロベンゾニトリル(8)を1~2モル当量、塩基性化合物を1~5モル当量、より好ましくは1~2モル当量使用するのがよい。反応温度は0℃~溶媒の沸点程度、特に0~80℃が好ましい。反応時間は0.5~48時間、特に1~8時間が好ましい。本反応により得られる一般式(9)の化合物は単離し、又は単離せずに工程8に用いることができる。

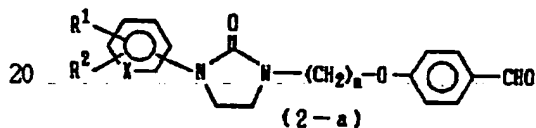
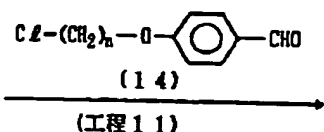
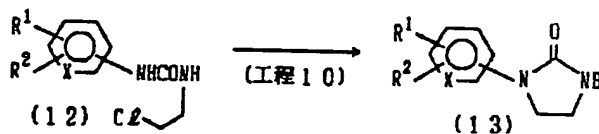
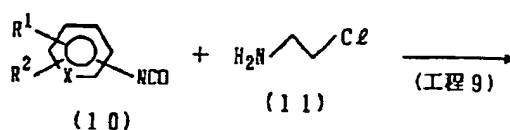
【0048】(工程8)上記一般式(9)で表わされる化合物を、適当な不活性溶媒中で、ラネーニッケルを用いることにより一般式(2)で表わされる化合物を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えば蟻酸、酢酸、水等、あるいは水と上記各種有機溶媒との混合溶媒等を例示できる。

【0049】原料の割合は、一般式(9)の化合物1グラムに対して、ラネーニッケル0.5~10グラム、より好ましくは1~3グラム使用するのがよい。反応温度は0℃~溶媒の沸点程度、特に50~100℃が好ましい。反応時間は0.5~12時間、特に1~6時間が好ましい。本反応により得られる一般式(2)の化合物は単離し、又は単離せずに工程1に用いることができる。

【0050】

【化7】

(E注)



【0051】(式中、R¹、R²、X、A及びnは前記と同じものを示す)上記反応工程式における各工程は、より詳細には以下のごとくして実施される。

【0052】(工程9)上記一般式(10)で表わされる化合物と、一般式(11)で表わされる公知化合物とを、反応させることにより一般式(12)で表わされる化合物を得る。本反応は通常適当な溶媒中で行われ、溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のアルキルケトン類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

【0053】原料の割合は、一般式(10)の化合物1モルに対して一般式(11)の化合物を1~3モル当量使用するのが好ましい。反応温度は0℃~溶媒の沸点程度、特に10~50℃が好ましい。反応時間は0.1~6時間、特に0.5~2時間が好ましい。本反応により得られる一般式(12)の化合物は単離し、又は単離せずに工程10に用いることができる。

【0054】(工程10)上記一般式(12)で示される化合物を適当な溶媒中、塩基性化合物と反応させることにより一般式(13)で表わされる化合物を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭

17

化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のアルキルケトン類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。塩基性化合物としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類等の有機塩基性化合物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等の無機塩基性化合物が挙げられる。

【0055】原料の割合は、一般式(12)の化合物1モルに対して塩基性化合物を1~10モル当量、より好ましくは1~3モル当量使用するのがよい。反応温度は0℃~溶媒の沸点程度、特に0~80℃が好ましい。反応時間は0.5~48時間、特に1~24時間が好ましい。本反応により得られる一般式(13)の化合物は単離し、又は単離せずに工程11に用いることができる。

【0056】(工程11)上記一般式(13)で表わされる化合物と上記一般式(14)で表わされる化合物とを、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に反応させることにより一般式(2-a)で示される化合物を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族

18

炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のアルキルケトン類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。塩基性化合物としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類等の有機塩基性化合物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等の無機塩基性化合物が例示できる。

【0057】原料の割合は、一般式(13)の化合物1モルに対して一般式(14)の化合物を1~2モル当量、塩基性化合物を1~5モル当量、より好ましくは1~2モル当量使用するのがよい。反応温度は0℃~溶媒の沸点程度、特に0~50℃が好ましい。反応時間は0.5~48時間、特に1~24時間が好ましい。本反応により得られる一般式(2-a)の化合物は単離し、又は単離せずに工程1に用いることができる。

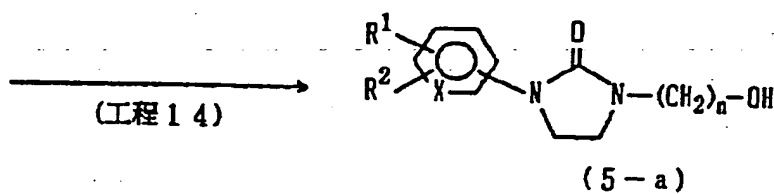
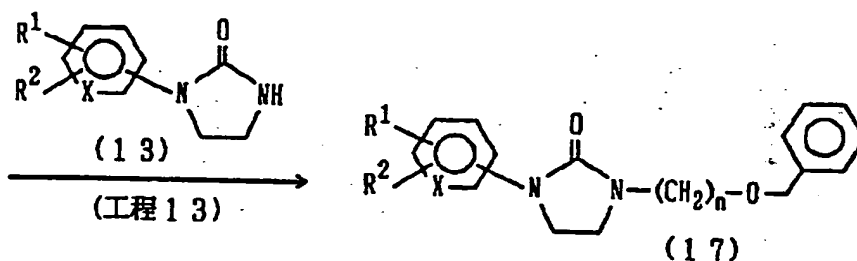
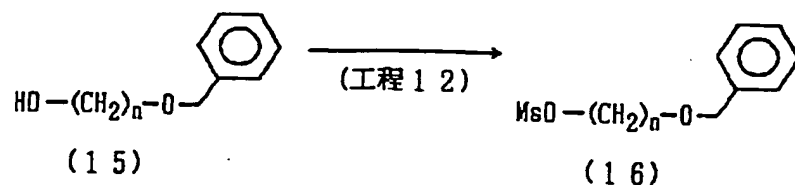
【0058】また、以下に示すF法により製造中間体である一般式(5-a)で表わされる化合物を得ることができる。

【0059】

【化8】

19
(F法)

20



【0060】(式中、 R^1 、 R^2 、 X 及び n は前記と同じものを示す)上記反応工程式における各工程は、より詳細には以下のごとくして実施される。

【0061】(工程12)上記一般式(15)で示される公知化合物を適当な溶媒中、塩化メタンスルホニル及び塩基性化合物と反応させることにより一般式(16)で表わされる化合物を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のアルキルケトン類； N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N 、 N -ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。塩基性化合物としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類等の有機塩基性化合物が挙げられる。

【0062】原料の割合は、一般式(15)の化合物1モルに対して塩基性化合物を1~10モル当量、より好ましくは1~3モル当量使用するのがよい。反応温度は 0°C ~溶媒の沸点程度、特に $0\sim 80^\circ\text{C}$ が好ましい。反応時間は0.1~24時間、特に0.5~6時間が好ましい。本反応により得られる一般式(16)の化合物は単離し、又は単離せずに工程13に用いることができる。

*【0063】(工程13)上記一般式(17)で表わされる化合物は、下記一般式(16)で表わされる化合物を、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下、一般式(13)で表わされる化合物に反応させることにより製造できる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ピリジン、ヒペリジン、トリエチルアミン等のアミン類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のアルキルケトン類； N 、 N -ジメチルホルムアミド、 N 、 N -ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

【0064】塩基性化合物としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の第3級アミン類等の有機塩基性化合物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属等の無機塩基性化合物が挙げられるが、有機塩基性化合物を用いる場合は溶媒を必要としなくてもよい。

【0065】原料の割合は、一般式(16)の化合物1モルに対して一般式(13)の化合物を1~1.5モル当量、塩基性化合物を1~5モル当量、より好ましくは

21

1～2モル当量使用するのがよい。反応温度は0℃～溶媒の沸点程度、特に0～80℃が好ましい。反応時間は0.5～48時間、特に1～24時間が好ましい。本反応により得られる一般式(17)の化合物は単離し、又は単離せずに工程14に用いることができる。

【0066】(工程14)上記一般式(5-a)で表わされる化合物は、上記一般式(17)で表わされる化合物を不活性溶媒中、触媒の存在下に接触還元させることにより製造できる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えば酢酸エチル、メタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸等を単独で又は混合して使用できる。触媒としては、例えば、パラジウム炭素、白金等が使用できる。水素圧は常圧～500気圧、特に常圧～80気圧が好ましい。反応温度は0～100℃、特に室温～70℃が好ましい。反応時間は0.5～48時間、特に2～24時間が好ましい。本反応により得られる一般式(5-a)の化合物は単離し、又は単離せずに工程4、工程6又は工程7に用いることができる。上記A法により得られる本発明化合物(1)は、通常の方法、例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶、減圧蒸留等により単離可能である。

【0067】かくして得られた本発明化合物(1)は優れた血糖低下作用及び血中脂質低下作用を有するので、常法に従い、これを有効成分として含有する経口用製

22

剤、注射用製剤に調製し、糖尿病治療剤として使用することができる。

【0068】

【実施例】以下に参考例、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0069】参考例1

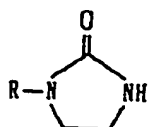
1-(4-エチルフェニル)-2-イミダゾリジノン(化合物番号1)の合成: 2-クロロエチルアミン3.98gのジエチルエーテル(30ml)溶液に、氷冷下4-エチルフェニルイソシアネート3.68gのテトラヒドロフラン(15ml)溶液を滴下した。室温にて30分攪拌後、ジエチルエーテルを加え、析出する結晶を濾取した。得られた結晶を氷冷下、60%-水素化ナトリウム10.8gのテトラヒドロフラン(35ml)懸濁液に加え、更に室温下15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、1規定塩酸を加え晶出物を濾取後、n-ヘキサンで洗浄し標記化合物を3.64g(収率89%)得た。物性値は表1に示す。

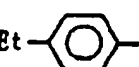
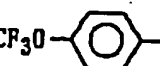
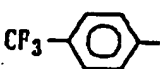
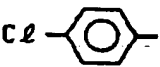
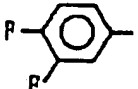
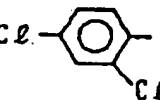
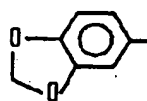

【0070】参考例2

種々の出発原料を用い参考例1と同様な方法で表1～表2に示す化合物2～15を合成した。

【0071】

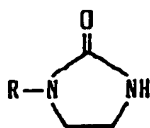
【表1】

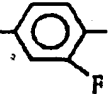

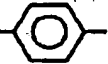
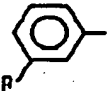
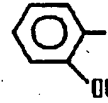

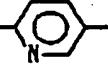


| 化合物 No | R | 収率 (%) | 融 点 (℃) | 分 子 式 | 元素分析値 (%) 計算値 (Cal.)、 分析値 (Found.) | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---|-----------|------------|---|---|--|---|---|---|------|-------|------|-------|--------|-------|------|-------|
| 1 |  | 89 | 196-198 | C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>69.45</td><td>7.42</td><td>14.73</td></tr><tr><td>Found.</td><td>69.48</td><td>7.49</td><td>14.60</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 69.45 | 7.42 | 14.73 | Found. | 69.48 | 7.49 | 14.60 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 69.45 | 7.42 | 14.73 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 69.48 | 7.49 | 14.60 | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 |  | 99 | 144-145 | C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₂ F ₃ | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>48.79</td><td>3.68</td><td>11.38</td></tr><tr><td>Found.</td><td>48.79</td><td>3.81</td><td>11.17</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 48.79 | 3.68 | 11.38 | Found. | 48.79 | 3.81 | 11.17 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 48.79 | 3.68 | 11.38 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 48.79 | 3.81 | 11.17 | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 |  | 99 | 172-173 | C ₁₀ H ₉ N ₂ OF ₃ | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>52.18</td><td>3.94</td><td>12.17</td></tr><tr><td>Found.</td><td>52.28</td><td>4.01</td><td>12.12</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 52.18 | 3.94 | 12.17 | Found. | 52.28 | 4.01 | 12.12 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 52.18 | 3.94 | 12.17 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 52.28 | 4.01 | 12.12 | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 |  | 98 | 183-184 | C ₉ H ₉ N ₂ DCl | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>54.97</td><td>4.61</td><td>14.25</td></tr><tr><td>Found.</td><td>54.97</td><td>4.67</td><td>14.17</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 54.97 | 4.61 | 14.25 | Found. | 54.97 | 4.67 | 14.17 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 54.97 | 4.61 | 14.25 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 54.97 | 4.67 | 14.17 | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 |  | 50 | 144-146 | C ₉ H ₈ N ₂ DF ₂ | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>54.55</td><td>4.07</td><td>14.14</td></tr><tr><td>Found.</td><td>54.53</td><td>4.04</td><td>14.10</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 54.55 | 4.07 | 14.14 | Found. | 54.53 | 4.04 | 14.10 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 54.55 | 4.07 | 14.14 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 54.53 | 4.04 | 14.10 | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 |  | 95 | 173-174 | C ₉ H ₈ N ₂ OC ₂ Cl ₂ | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>46.78</td><td>3.49</td><td>12.12</td></tr><tr><td>Found.</td><td>46.68</td><td>3.37</td><td>12.15</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 46.78 | 3.49 | 12.12 | Found. | 46.68 | 3.37 | 12.15 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 46.78 | 3.49 | 12.12 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 46.68 | 3.37 | 12.15 | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 |  | 100 | 201-203 | C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ 1/10H ₂ O | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>57.74</td><td>4.94</td><td>13.47</td></tr><tr><td>Found.</td><td>57.44</td><td>4.78</td><td>13.29</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 57.74 | 4.94 | 13.47 | Found. | 57.44 | 4.78 | 13.29 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 57.74 | 4.94 | 13.47 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 57.44 | 4.78 | 13.29 | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 |  | 63 | 159-161 | C ₉ H ₁₀ N ₂ O | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>66.65</td><td>6.21</td><td>17.27</td></tr><tr><td>Found.</td><td>66.37</td><td>6.16</td><td>17.34</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 66.65 | 6.21 | 17.27 | Found. | 66.37 | 6.16 | 17.34 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 66.65 | 6.21 | 17.27 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 66.37 | 6.16 | 17.34 | | | | | | | | | | | | | | |

【0072】

* * 【表2】



| 化合物 No | R | 収率 (%) | 融 点 (℃) | 分 子 式 | 元素分析値 (%) 計算値 (Cal.)、 分析値 (Found.) | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---|-----------|------------|---------------------------------------|---|--|---|---|---|------|-------|------|-------|--------|-------|------|-------|
| 9 |  | 82 | 122-124 | $C_9H_8N_2OC_2F$ | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>50.37</td><td>3.76</td><td>13.05</td></tr><tr><td>Found.</td><td>50.44</td><td>3.69</td><td>13.11</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 50.37 | 3.76 | 13.05 | Found. | 50.44 | 3.69 | 13.11 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 50.37 | 3.76 | 13.05 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 50.44 | 3.69 | 13.11 | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 |  | 92 | 211-212 | $C_{10}H_{12}N_2O_2$ | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>62.49</td><td>6.29</td><td>14.57</td></tr><tr><td>Found.</td><td>62.61</td><td>6.53</td><td>13.96</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 62.49 | 6.29 | 14.57 | Found. | 62.61 | 6.53 | 13.96 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 62.49 | 6.29 | 14.57 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 62.61 | 6.53 | 13.96 | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 |  | 94 | 150-151 | $C_9H_9N_2OF$ | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>59.99</td><td>5.03</td><td>15.55</td></tr><tr><td>Found.</td><td>60.24</td><td>5.00</td><td>15.58</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 59.99 | 5.03 | 15.55 | Found. | 60.24 | 5.00 | 15.58 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 59.99 | 5.03 | 15.55 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 60.24 | 5.00 | 15.58 | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 |  | 90 | 144-145 | $C_9H_9N_2OF$ 1/10H ₂ O | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>59.40</td><td>5.10</td><td>15.39</td></tr><tr><td>Found.</td><td>59.26</td><td>4.93</td><td>15.19</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 59.40 | 5.10 | 15.39 | Found. | 59.26 | 4.93 | 15.19 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 59.40 | 5.10 | 15.39 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 59.26 | 4.93 | 15.19 | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 |  | 85 | 145-147 | $C_{10}H_{12}N_2O_2$ | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>62.49</td><td>6.29</td><td>14.57</td></tr><tr><td>Found.</td><td>62.25</td><td>6.43</td><td>14.48</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 62.49 | 6.29 | 14.57 | Found. | 62.25 | 6.43 | 14.48 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 62.49 | 6.29 | 14.57 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 62.25 | 6.43 | 14.48 | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 |  | 75 | 156-159 | $C_8H_9N_3O$ | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>58.89</td><td>5.56</td><td>25.75</td></tr><tr><td>Found.</td><td>59.02</td><td>5.59</td><td>25.44</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 58.89 | 5.56 | 25.75 | Found. | 59.02 | 5.59 | 25.44 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 58.89 | 5.56 | 25.75 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 59.02 | 5.59 | 25.44 | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 |  | 65 | 152-154 | $C_9H_{11}N_3O_2$ | <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>Cal.</td><td>55.95</td><td>5.74</td><td>21.75</td></tr><tr><td>Found.</td><td>55.64</td><td>5.73</td><td>21.70</td></tr></table> | | C | H | N | Cal. | 55.95 | 5.74 | 21.75 | Found. | 55.64 | 5.73 | 21.70 |
| | C | H | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cal. | 55.95 | 5.74 | 21.75 | | | | | | | | | | | | | | |
| Found. | 55.64 | 5.73 | 21.70 | | | | | | | | | | | | | | |

【0073】参考例3

α -(2-[1-(α , α , α -トリフルオロ-4-トリル)-2-イミダゾリジノン-3-イル]エトキシ)トルエンの合成: 2-(ベンジロキシ)エタノール32.0gのジクロロメタン(320ml)溶液に氷冷下、トリエチルアミン35ml、塩化メタンスルホン19.5mlを加え、室温下2時間攪拌した。反応液に氷水を加え、ジクロロメタンで抽出し飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下濃縮し、メタンスルホン酸 2-(ベンジロキシ)エチル49g(収率定量的)を得た。

【0074】次いで、60%-水素化ナトリウム6.9gのN, N-ジメチルホルムアミドの懸濁液に参考例2で得た1-(α , α , α -トリフルオロ-4-トリル)-2-イミダゾリジノン33.0gを加え、室温下1時間攪拌し、メタンスルホン酸2-(ベンジロキシ)エチル33gを加え、室温にて20時間攪拌した。反応液に*

*氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウム水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下濃縮し、晶出物を濾取後、n-ヘキサンで洗浄し標記化合物を38g(収率72%)得た。

【0075】融点: 66-68°C

NMRスペクトル(CDC1₃) δ

3.44-3.84(8H, m)、4.54(2H, s)、7.28-7.38(5H, m)、7.56(2H, d, J=8.9Hz)、7.67(2H, d, J=8.9Hz)

【0076】参考例4

α -(2-[1-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン-3-イル]エトキシ)トルエンの合成: 参考例3と同様な方法で、1-(α , α , α -トリフルオロ-4-トリル)-2-イミダゾリジノンの代わりに1-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノンを使用して反応を行い標記化合物を収率65%で得た。

【0077】融点: 54-55℃

NMRスペクトル (CDCl₃) δ

3.49-3.76 (8H, m)、3.79 (3H, s)、4.55 (2H, s)、6.88 (2H, d, J=8.9Hz)、7.28-7.35 (5H, m)、7.44 (2H, d, J=8.9Hz)

【0078】参考例5

2-(1-(α, α, α-トリフルオロ-4-トリル)-2-イミダゾリジノン-3-イル)エタノール(化合物16)の合成: 参考例3で得たα-(2-(1-(α, α, α-トリフルオロ-4-トリル)-2-イミダゾリジノン-3-イル)エトキシ)トルエン38gの1,4-ジオキサン(400ml)溶液に7.5%パラジウム炭素(15g)を加え、水素気流下、50℃、30気圧にて15時間撹拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、晶出物を濾取後、エーテルで洗浄し標記化合物を16.4g(収率58%)得た。物性値は表3に示す。

【0079】参考例6

2-(1-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン-3-イル)エタノール(化合物17)の合成: 参考例5と同様な方法で、α-(2-(1-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン-3-イル)エトキシ)トルエンの代わりにα-(2-(1-(4-メトキシフェニル)-2-イミダゾリジノン-3-イル)エトキシ)トルエンを使用して反応を行い標記化合物を収率91%で得た。物性値は表3に示す。

【0080】参考例7

1-(4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-ピロリドン(化合物18)の合成: 1-(4-メトキシフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸メチル9.5gのテトラヒドロフラン(80ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(1.3g)及びメタノー

ル(12ml)を加え、1.5時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣に5%塩酸水を加え、ジクロロメタンで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下濃縮し、標記化合物7.53g(収率89%)を得た。物性値は表3に示す。

【0081】参考例8

適当な出発原料を用い参考例7と同様な方法で表4~表7に示す化合物19~22、25~29を合成した。

10 【0082】参考例9

1-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-1H-ピラゾール(化合物23)の合成: 1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル3.2gのテトラヒドロフラン(60ml)溶液に水素化リチウムアルミニウム(0.46g)を加え、1.5時間室温にて撹拌した。反応液に5%塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン-酢酸エチル勾配溶出によって精製し、標記化合物2.45g(収率91%)を得た。物性値は表5に示す。


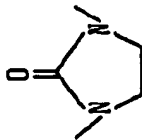
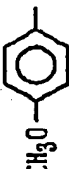
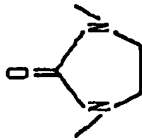

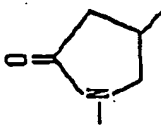
【0083】参考例10

1-(4-クロロフェニル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾール(化合物24)の合成: 1-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの代わりに1-(4-クロロフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を使用して反応を行い標記化合物を定量的に得た。物性値は表5に示す。

【0084】

【表3】



| 化合物No. | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値)(CDCl ₃) | | | | | | | | | |
|--------|---|---|---|---|-----------|--|---|---|---|-------|------|-------|--------|------|--------|
| 16 |  |  | 2 | 85-87 C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ F ₃ | 58 | <table><tr><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>52.56</td><td>4.78</td><td>10.21</td></tr><tr><td>(52.35</td><td>4.83</td><td>10.24)</td></tr></table> | C | H | N | 52.56 | 4.78 | 10.21 | (52.35 | 4.83 | 10.24) |
| C | H | N | | | | | | | | | | | | | |
| 52.56 | 4.78 | 10.21 | | | | | | | | | | | | | |
| (52.35 | 4.83 | 10.24) | | | | | | | | | | | | | |
| 17 |  |  | 2 | 116-119 C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ 2/5H ₂ O | 91 | <table><tr><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>59.20</td><td>6.95</td><td>11.51</td></tr><tr><td>(59.22</td><td>6.72</td><td>11.79)</td></tr></table> | C | H | N | 59.20 | 6.95 | 11.51 | (59.22 | 6.72 | 11.79) |
| C | H | N | | | | | | | | | | | | | |
| 59.20 | 6.95 | 11.51 | | | | | | | | | | | | | |
| (59.22 | 6.72 | 11.79) | | | | | | | | | | | | | |
| 18 |  |  | 1 | 96-97 C ₁₂ H ₁₅ N ₂ O ₃ | 89 | <table><tr><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>65.14</td><td>6.83</td><td>6.33</td></tr><tr><td>(64.83</td><td>6.91</td><td>6.37)</td></tr></table> | C | H | N | 65.14 | 6.83 | 6.33 | (64.83 | 6.91 | 6.37) |
| C | H | N | | | | | | | | | | | | | |
| 65.14 | 6.83 | 6.33 | | | | | | | | | | | | | |
| (64.83 | 6.91 | 6.37) | | | | | | | | | | | | | |

【0085】

* * 【表4】



| 化合物No | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|---|-----------|--|
| 19 | | | 1 | 油状物 C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ ClF | 70 | 2.33-2.74(4H, m), 3.64-3.75 (3H, m), 3.89(1H, dd), 7.13-7.20(2H, m), 7.38(1H, t) |
| 20 | | | 1 | 87-89 C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O | 87 | 1.29(3H, t), 2.17(3H, s), 2.73(2H, q), 4.65(2H, d), 7.18(2H, d), 7.32(2H, d), 7.57(1H, s) |
| 21 | | | 1 | 116-117 C ₁₂ H ₁₁ N ₂ OF ₃ | 92 | C 56.25 (56.19) H 4.33 4.32 N 10.93 10.92 |



| 化合物No | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又は H-NMR 計算値 (分析値) (CDC ₂) |
|-------|---|---|---|---|--------|---|
| 22 | | | 1 | 108-110 C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O | 48 | 2.19(3H, s), 4.65(3H, s), 7.27-7.54(5H, m), 7.57(1H, s) |
| 23 | | | 1 | 77-78 C ₁₁ H ₁₁ N ₂ OC ₂ | 91 | C 59.33 (59.57) H 4.98 4.94 N 12.58 12.56 |
| 24 | | | 1 | 109-110 C ₁₂ H ₁₃ N ₂ OC ₂ | 定量的 | 2.31(3H, s), 2.33(3H, s), 4.55(2H, s), 7.35(2H, d), 7.43(2H, d) |

【0087】

* * 【表6】



| 化合物No. | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (COC ₂ D ₃) |
|--------|---|---|---|---|-----------|---|
| 25 | | | 1 | 116-117 C ₁₁ H ₁₁ N ₂ OC ₂ | 80 | C H N 59.33 4.98 12.58 (59.12 5.00 12.51) |
| 26 | | | 1 | 96-98 C ₁₂ H ₁₁ N ₂ OF ₃ | 75 | C H N 56.25 4.33 10.93 (56.33 4.24 10.98) |
| 27 | | | 1 | 97-99 C ₁₁ H ₁₁ N ₂ OC ₂ | 76 | C H N 59.33 4.98 12.58 (59.46 4.95 12.60) |

【0088】
【表7】

37

38



| 化合物No. | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値) (CDCl ₃) |
|--------|---|---|---|---|-----------|---|
| 28 | | | 1 | 油状物 C ₁₂ H ₁₁ N ₂ O ₂ F ₃ | 79 | 2.08(1H, t), 2.37(3H, s), 4.72(2H, d), 6.24(1H, s), 7.63(4H, s) |
| 29 | | | 1 | 油状物 C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O | 74 | 2.31(3H, s), 2.65(1H, br-s), 4.68(2H, s), 6.19(1H, s), 7.30-7.50(5H, m) |

【0089】参考例11

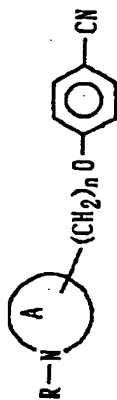
4-(2-[1-(α , α , α -トリフルオロ-4-トリル)-2-イミダゾリジノン-3-イル]エトキシ)ベンゾニトリル(化合物30)の合成: 60%水素化ナトリウム4.4gの無水N, N-ジメチルホルムアミド(150ml)懸濁液に、窒素気流下室温にて、参考例9で得た2-[1-(α , α , α -トリフルオロ-4-トリル)-2-イミダゾリジノン-3-イル]エタノール15.0gのN, N-ジメチルホルムアミド(300ml)溶液を滴下し、室温にて1時間攪拌した。次いで同温にてp-フルオロベンゾニトリル7.5gの無水N, N-ジメチルホルムアミド(100ml)溶液を加え4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下濃縮し晶出物を濾取後、エタノールで洗浄し標記化合物を18.6g(収率91%)得た。物性値は表8に示す。

【0090】参考例12

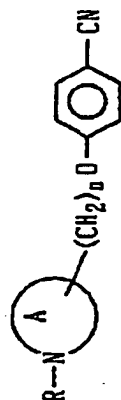
適当な出発原料を用い参考例11と同様な方法で表8～表9に示す化合物31～35を合成した。

【0091】

【表8】



| 化合物No. | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDC Cl_3) |
|--------|---|---|---|---|--------|---|
| 30 | | | 2 | 124-126 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3$ | 91 | C 60.80 (60.86) H 4.30 4.27 N 11.19 11.21 |
| 31 | | | 2 | 179-181 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ $1/10\text{H}_2\text{O}$ | 70 | C 67.28 (67.14) H 5.71 5.59 N 12.39 12.43 |
| 32 | | | 1 | 105-106 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ | 61 | C 75.69 (75.41) H 6.03 6.00 N 13.24 13.15 |



| 化合物No | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値)(CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|---|-----------|--|
| 33 | | | 1 | 141-142 C ₁₉ H ₁₄ N ₃ O ₂ 1/2H ₂ O | 79 | C 62.29 H 4.13 N 11.47 (62.26 3.79 11.40) |
| 34 | | | 1 | 101-103 C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O | 36 | C 74.72 H 5.23 N 14.52 (74.41 5.00 14.27) |
| 35 | | | 1 | 157-159 C ₁₈ H ₁₄ N ₃ OCl | 80 | C 66.77 H 4.36 N 12.98 (66.72 4.48 12.81) |

【0093】参考例13

4-(2-[1-(4-エチルフェニル)-2-イミダゾリジノン-3-イル]エトキシ)ベンズアルデヒド

(化合物36)の合成: 60%-水素化ナトリウム0.40

50gのN,N-ジメチルホルムアミド20mlの懸濁液に参考例1で得た1-(4-エチルフェニル)-2-イミダゾリジノン2.0gを加え、室温下1時間攪拌した。次いで、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー, Vol. 31, No. 11, 2136, 1988の方法に準じて合成される4-(2-クロロエトキシ)ベンズアルデヒド2.9gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニア水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリ*50

*カゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム-酢酸エチル勾配溶出によって精製し、標記化合物を580mg(収率16%)得た。物性値は表10に示す。

【0094】参考例14

化合物番号2~15の化合物を出発原料として用い、参考例13と同様な方法で表10~表14に示す化合物37、39~50を合成した。

【0095】参考例15

4-(3-[1-(4-クロロフェニル)-2-イミダゾリジノン-3-イル]プロポキシ)ベンズアルデヒド(化合物51)の合成: 参考例13と同様な方法で、1-(4-エチルフェニル)-2-イミダゾリジノン(化合物1)の代わりに1-(4-クロロフェニル)-2-イミダゾリジノン(化合物2)を、4-(2-クロロエ

トキシ) ベンズアルデヒドの代わりに4-(3-クロロプロボキシ) ベンズアルデヒドを使用して反応を行い、標記化合物を収率34%で得た。物性値は表15に示す。

【0096】参考例16

適当な出発原料を用い、参考例15と同様な方法で表15~表16に示す化合物52~54を合成した。

【0097】参考例17

4-(2-[1-(α , α , α -トリフルオロ-4-トリル)-2-イミダゾリジノン-3-イル]エトキシ) ベンズアルデヒド(化合物38)の合成: 参考例11で得た4-(2-[1-(α , α , α -トリフルオロ-4-トリル)-2-イミダゾリジノン-3-イル]エトキシ) ベンゾニトリル18.4gの90% 蟻酸水(550ml)溶液に、ラネーニッケル18.4gを加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を重曹水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下濃縮し、標記化合物を9.9g(収率53%)得た。物性値は表10に示す。

【0098】参考例18

適当な出発原料を用い、参考例17と同様な方法で表13、表17~表18に示す化合物45、57~59、62を合成した。

【0099】参考例19

4-(1-(4-メトキシフェニル)-2-ピロリドン-4-イル) メトキシベンズアルデヒド(化合物55)の合成: 参考例7で得た1-(4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-ピロリドン3.0gのジクロロメタン(24ml)溶液に氷冷下、トリエチルアミン2.3ml、メタンスルホンクロライド1.2mlを加え、室温下30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に水を加え、晶出物を濾取後、n-ヘキサンで洗浄しメタンスルホン酸 {1-(4-メトキシフェニル)-2-ピロリドン-4-イル} メチル3.67gを得た。

【0100】次いで、メタンスルホン酸 {1-(4-メトキシフェニル)-2-ピロリドン-4-イル} メチ

ル3.20g及び4-ヒドロキシベンズアルデヒド1.4gを無水N,N-ジメチルホルムアミド32mlに溶解し、無水炭酸カリウム1.92gを加え、70℃にて15時間攪拌した。反応液を濾過後、減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン-酢酸エチル勾配溶出によって精製し、標記化合物2.86g(収率74%)を得た。物性値は表16に示す。

【0101】参考例20

適当な出発原料を用い参考例19と同様な方法で表16、表19~表20に示す化合物56、63~66を合成した。

【0102】参考例21

4-(1-(4-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メトキシベンズアルデヒド(化合物60)の合成: 参考例9で得た1-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-1H-ピラゾール2.5g及び4-ヒドロキシベンズアルデヒド1.37gのテトラヒドロフラン(60ml)溶液に氷冷下、トリフェニルホスフィン3.53g、アゾジカルボン酸ジエチル2.35gを加え、室温下3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム溶出によって精製し、標記化合物1.43g(収率44%)を得た。物性値は表18に示す。

【0103】参考例22

4-(1-(4-クロロフェニル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) メトキシベンズアルデヒド(化合物61)の合成: 1-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-1H-ピラゾールの代わりに1-(4-クロロフェニル)-3,5-ジメチル-4-ヒドロキシメチル-1H-ピラゾールを使用して反応を行い標記化合物を収率30%で得た。物性値は表18に示す。

【0104】

【表10】



| 化合物No | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又は H-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|--|--------|--|
| 36 | | | 2 | 84-85 C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ | 16 | C 70.99 (70.67) H 6.55 (6.68) N 8.28 (8.06) |
| 37 | | | 2 | 油状物 C ₁₉ H ₁₇ N ₂ O ₄ F ₃ | 22 | 3.65-3.90 (6H, m), 4.27 (2H, d), 7.00 (2H, d), 7.17 (2H, d), 7.56 (2H, d), 7.85 (2H, d), 9.90 (1H, s) |
| 38 | | | 2 | 113-114 C ₁₉ H ₁₇ N ₂ O ₃ F ₃ 4/5H ₂ O | 53 | C 58.10 (58.25) H 4.77 (4.64) N 7.13 (6.74) |

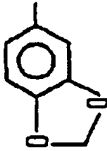
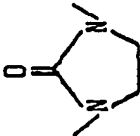

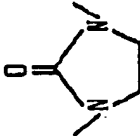
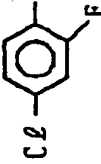
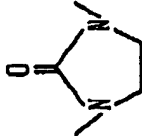


| 化合物No | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|---|-----------|---|
| 39 | | | 2 | 105-107 C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₃ C ₂ | 21 | C 62.70 (62.54) H 4.97 5.00 N 8.12 7.84 |
| 40 | | | 2 | 119-120 C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ F ₂ | 38 | C 62.42 (62.41) H 4.66 4.62 N 8.09 8.07 |
| 41 | | | 2 | 99-102 C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ C ₂ | 24 | C 57.01 (56.89) H 4.25 4.20 N 7.39 7.33 |

【0106】

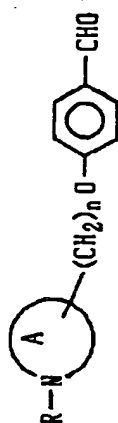
* * 【表12】



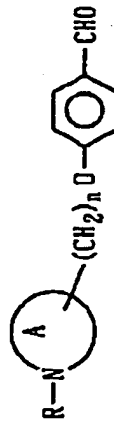
| 化合物No. | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値) (CDCl ₃) | | | | | | | | | |
|--------|---|--|---|--|-----------|--|---|---|---|-------|------|------|--------|------|-------|
| 42 |  |  | 2 | 103-105 C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅ 1/10H ₂ O | 16 | <table><tr><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>64.07</td><td>5.15</td><td>7.87</td></tr><tr><td>(63.83</td><td>4.92</td><td>7.82)</td></tr></table> | C | H | N | 64.07 | 5.15 | 7.87 | (63.83 | 4.92 | 7.82) |
| C | H | N | | | | | | | | | | | | | |
| 64.07 | 5.15 | 7.87 | | | | | | | | | | | | | |
| (63.83 | 4.92 | 7.82) | | | | | | | | | | | | | |
| 43 |  |  | 2 | 83-86 C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ 1/5H ₂ O | 23 | <table><tr><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>68.86</td><td>5.91</td><td>8.92</td></tr><tr><td>(68.77</td><td>5.61</td><td>8.60)</td></tr></table> | C | H | N | 68.86 | 5.91 | 8.92 | (68.77 | 5.61 | 8.60) |
| C | H | N | | | | | | | | | | | | | |
| 68.86 | 5.91 | 8.92 | | | | | | | | | | | | | |
| (68.77 | 5.61 | 8.60) | | | | | | | | | | | | | |
| 44 |  |  | 2 | 86-87 C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₃ ClF | 39 | <table><tr><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>59.59</td><td>4.45</td><td>7.72</td></tr><tr><td>(59.57</td><td>4.36</td><td>7.65)</td></tr></table> | C | H | N | 59.59 | 4.45 | 7.72 | (59.57 | 4.36 | 7.65) |
| C | H | N | | | | | | | | | | | | | |
| 59.59 | 4.45 | 7.72 | | | | | | | | | | | | | |
| (59.57 | 4.36 | 7.65) | | | | | | | | | | | | | |

【0107】

* * 【表13】



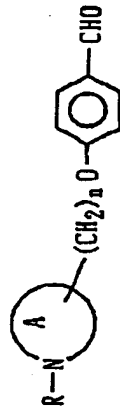
| 化合物No. | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値) (CDCl ₃) |
|--------|---|---|---|--|-----------|---|
| 45 | | | 2 | 113-114 C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ | 4 | C 67.05 (66.96) H 5.92 5.73 N 8.23 8.21 |
| 46 | | | 2 | 96-98 C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₃ F | 23 | C 65.85 (65.54) H 5.22 5.31 N 8.53 8.10 |
| 47 | | | 2 | 92-94 C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₃ F | 43 | C 65.85 (65.92) H 5.22 5.20 N 8.53 8.41 |



| 化合物No. | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|--------|---|---|---|--|--------|--|
| 48 | | | 2 | 油状物 C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ | 8 | 3.63-3.81 (6H, m), 3.83 (3H, s), 4.27 (2H, t), 6.89-7.35 (4H, m), 7.04 (2H, d), 7.85 (2H, d), 9.90 (1H, s) |
| 49 | | | 2 | 107-109 C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ | 35 | C H N 65.58 5.50 13.50 (65.52 5.48 13.44) |
| 50 | | | 2 | 93-94 C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄ | 21 | C H N 63.33 5.61 12.31 (63.27 5.63 12.27) |

【0109】

* * 【表15】



| 化合物No | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|---|-----------|---|
| 51 | | | 3 | 91-94 C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₃ C ₂ | 34 | C 63.60 (63.91) H 5.34 5.35 N 7.81 7.85 |
| 52 | | | 3 | 80-82 C ₂₀ H ₁₉ N ₂ O ₃ P ₃ | 73 | C 61.22 (61.01) H 4.88 4.79 N 7.14 7.11 |
| 53 | | | 3 | 87-89 C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ P ₂ | 51 | C 63.33 (63.18) H 5.03 5.01 N 7.77 7.85 |

【0110】

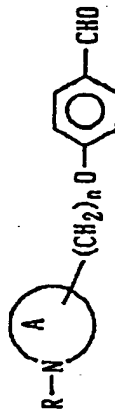
* * 【表16】



| 化合物No. | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値) (COC ₂ F ₃) |
|--------|---|---|---|---|-----------|--|
| 54 | | | 3 | 98-100 C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ C ₂ F | 60 | C 60.56 (60.33) H 4.81 4.71 N 7.43 7.44 |
| 55 | | | 1 | 92-94 C ₁₉ H ₁₉ NO ₄ | 74 | C 70.14 (70.40) H 5.89 6.00 N 4.30 4.31 |
| 56 | | | 1 | 油状物 C ₁₈ H ₁₅ NO ₃ C ₂ F 1/10H ₂ O | 77 | 2.53(1H, dd), 2.83(1H, dd), 3.06(1H, m), 3.77(1H, dd), 4.04(1H, dd), 4.09-4.19(2H, m), 7.02(2H, d), 7.15-7.20(2H, m), 7.39(1H, t), 7.85(2H, d), 9.90(1H, s) |

【0111】

* * 【表17】


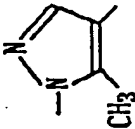

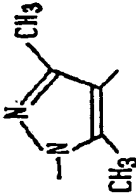

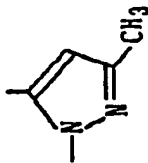


| 化合物No | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|--|-----------|---|
| 57 | | | 1 | 76-77 C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ 1/5H ₂ O | 48 | C 74.14 (74.21) H 6.35 6.33 N 8.65 8.80 |
| 58 | | | 1 | 105-106 C ₁₉ H ₁₅ N ₂ O ₂ F ₃ 1/5H ₂ O | 44 | C 62.70 (62.78) H 4.26 4.07 N 7.70 7.86 |
| 59 | | | 1 | 92-93 C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ 1/5H ₂ O | 62 | C 73.05 (73.20) H 5.58 5.43 N 9.47 9.57 |

【0112】

* * 【表18】


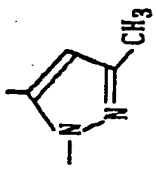

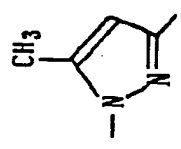

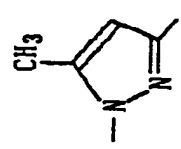


| 化合物No. | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値)(CDCl ₃) | | | | | | | | | |
|--------|---|--|---|---|-----------|--|---|---|---|-------|------|------|--------|------|-------|
| 60 |  |  | 1 | 114-115 C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₂ C ₂ | 44 | <table><tr><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>66.16</td><td>4.63</td><td>8.57</td></tr><tr><td>(66.18</td><td>4.52</td><td>8.55)</td></tr></table> | C | H | N | 66.16 | 4.63 | 8.57 | (66.18 | 4.52 | 8.55) |
| C | H | N | | | | | | | | | | | | | |
| 66.16 | 4.63 | 8.57 | | | | | | | | | | | | | |
| (66.18 | 4.52 | 8.55) | | | | | | | | | | | | | |
| 61 |  |  | 1 | 132-134 C ₁₉ H ₁₇ N ₂ O ₂ C ₂ | 30 | <table><tr><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>66.96</td><td>5.03</td><td>8.22</td></tr><tr><td>(66.85</td><td>4.95</td><td>8.03)</td></tr></table> | C | H | N | 66.96 | 5.03 | 8.22 | (66.85 | 4.95 | 8.03) |
| C | H | N | | | | | | | | | | | | | |
| 66.96 | 5.03 | 8.22 | | | | | | | | | | | | | |
| (66.85 | 4.95 | 8.03) | | | | | | | | | | | | | |
| 62 |  |  | 1 | 油状物 C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₂ C ₂ | 63 | 2.35(3H, s), 5.02(2H, s), 6.39(1H, s), 7.02(2H, d), 7.39(2H, d), 7.48(2H, d), 7.86(2H, d), 9.90(1H, s) | | | | | | | | | |

【0113】

* * 【表19】



| 化合物No. | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|--------|---|--|---|---|-----------|---|
| 63 |  |  | 1 | 82-84 C ₁₉ H ₁₅ N ₂ O ₂ F ₃ | 75 | C 63.33 (63.36) H 4.20 4.05 N 7.77 7.75 |
| 64 |  |  | 1 | 93-94 C ₁₈ H ₁₅ N ₂ O ₂ Cl | 55 | C 65.16 (66.24) H 4.63 4.64 N 8.57 8.69 |
| 65 |  |  | 1 | 油状物 C ₁₉ H ₁₅ N ₂ O ₂ F ₃ | 88 | 2.38(3H, s), 5.20(2H, s), 6.35(1H, s), 7.13(2H, d), 7.6-7.8(4H, m), 7.85(2H, d), 9.90(1H, s) |

【0114】

【表20】

65



| 化合物No. | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又は H-NMR 計算値 (分析値) (CDC 2 ₃) |
|--------|---|---|---|--|--------|---|
| 66 | | | 1 | 81-83 C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂ | 56 | C 73.96 H 5.52 N 9.58 (73.83 5.47 9.76) |

【0115】実施例1

4-〔2-〔1-(α, α , α -トリフルオロ-4-トリル)-2-イミダゾリジノン-3-イル〕エトキシ〕ベンジリデン-2, 4-チアゾリジンジオン (化合物67) の合成: 参考例17で得た4-〔2-〔1-(α, α , α -トリフルオロ-4-トリル)-2-イミダゾリ

66

ジノン-3-イル〕エトキシ〕ベンズアルデヒド9.5g、2, 4-チアゾリジンジオン3.8g及び酢酸ナトリウム4.3gのトルエン(50ml)溶液を15時間加熱還流した。反応溶液を留去した後、80%酢酸水50mlを加え、晶出物を濾取し、標記化合物を9.1g(収率76%)得た。物性値は表21に示す。

【0116】実施例2

適当な出発原料を用い実施例1と同様な方法で表21～表27、表29～表31に示す化合物、68～87、93～97を合成した。

【0117】実施例3

5-〔4-〔1-(4-エチルフェニル)-5-メチル-イミダゾール-4-イル〕メトキシ〕ベンジリデン-2, 4-チアゾリジンジオン (化合物88) の合成: 4-〔1-(4-エチルフェニル)-5-メチル-イミダゾール-4-イル〕メトキシベンズアルデヒド0.33g、2, 4-チアゾリジンジオン0.18g及びヒペリジン0.05mlのエタノール(10ml)溶液を24時間加熱還流した。反応液を氷冷後、晶出物を濾取し、標記化合物を0.35g(収率81%)得た。物性値は表28に示す。

【0118】実施例4

適当な出発原料を用い実施例3と同様な方法で表28～表29に示す化合物89～92を合成した。

【0119】実施例5

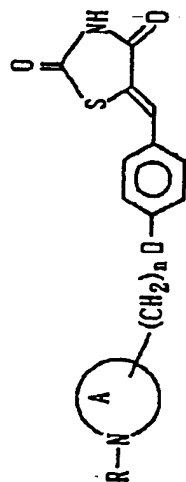
4-〔2-〔1-(α, α , α -トリフルオロ-4-トリル)-2-イミダゾリジノン-3-イル〕エトキシ〕ベンジル-2, 4-チアゾリジンジオン (化合物98) の合成: 実施例1で得た4-〔2-〔1-(α, α , α -トリフルオロ-4-トリル)-2-イミダゾリジノン-3-イル〕エトキシ〕ベンジリデン-2, 4-チアゾリジンジオン9.0gの1, 4-ジオキサン(400ml)溶液に7.5%パラジウム炭素(18g)を加え、水素気流下、50℃、50気圧にて12時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮し、晶出物を濾取後、n-ヘキサンで洗浄し標記化合物を7.56g(収率80%)得た。物性値は表32に示す。

【0120】実施例6

適当な出発原料を用い実施例5と同様な方法で表32～表42に示す化合物99～128を合成した。

【0121】

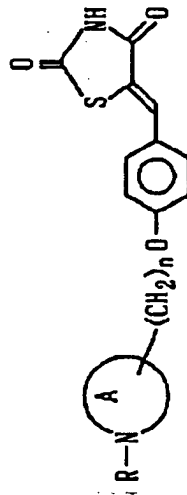
【表21】



| 化合物No | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|--|-----------|---|
| 67 | | | 2 | 230-233 C ₂₂ H ₁₈ N ₃ O ₄ F ₃ S 4/5H ₂ O | 76 | C 53.72 (53.76) H 4.02 4.14 N 8.54 8.53 |
| 68 | | | 2 | 205-206 C ₂₂ H ₁₈ N ₃ O ₅ F ₃ S | 52 | C 53.55 (53.76) H 3.68 3.78 N 8.53 8.35 |
| 69 | | | 2 | 232-235 C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄ S | 95 | C 63.14 (63.09) H 5.30 5.08 N 9.60 9.39 |

【0122】

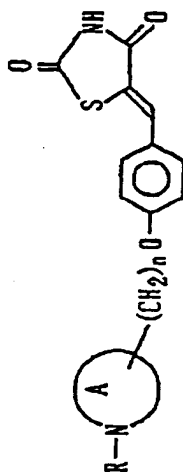
* * 【表22】



| 化合物No. | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|--------|---|---|---|---|--------|---|
| 70 | | | 2 | 258-261 C ₂₁ H ₁₈ N ₃ O ₄ ClS 4/5H ₂ O | 74 | C 55.03 (55.24) H 4.31 4.34 N 9.17 9.15 |
| 71 | | | 2 | 231-233 C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₄ F ₂ S | 92 | C 56.63 (56.71) H 3.85 3.68 N 9.43 9.37 |
| 72 | | | 2 | 191-194 C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₄ ClS | 82 | C 52.73 (52.84) H 3.58 3.50 N 8.78 8.64 |

【0123】

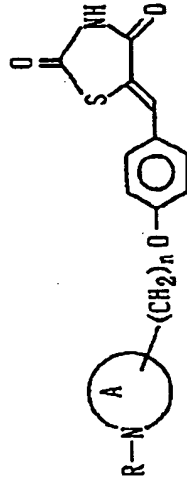
* * 【表23】



| 化合物No | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|---|-----------|---|
| 73 | | | 2 | 253-256 C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₆ S | 89 | C 58.14 (58.28) H 4.44 4.13 N 9.25 9.15 |
| 74 | | | 2 | 204-207 C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ S | 75 | C 61.60 (61.55) H 4.68 4.59 N 10.26 10.04 |
| 75 | | | 2 | 186-189 C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₄ ClFS | 83 | C 54.61 (54.56) H 3.71 3.57 N 9.10 9.09 |

【0124】

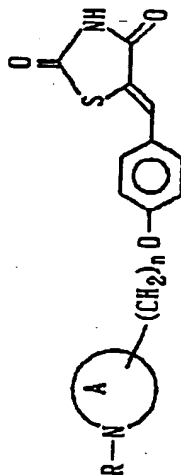
* * 【表24】



| 化合物No | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|---|--------|---|
| 76 | | | 2 | 235-237 C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₅ S | 87 | C 60.13 H 4.82 N 9.56 (60.08 4.73 9.44) |
| 77 | | | 2 | 201-203 C ₂₁ H ₁₈ N ₃ O ₄ FS | 97 | C 59.01 H 4.24 N 9.83 (59.05 4.08 9.64) |
| 78 | | | 2 | 220-222 C ₂₁ H ₁₈ N ₃ O ₄ FS | 92 | C 59.01 H 4.24 N 9.83 (59.05 4.23 9.73) |

【0125】

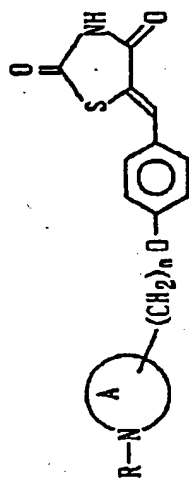
* * 【表25】



| 化合物No | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDC L ₃) |
|-------|---|---|---|--|--------|---|
| 79 | | | 2 | 199-201 C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₅ S 1/10H ₂ O | 85 | C 59.88 (59.96) H 4.84 4.86 N 9.52 9.22 |
| 80 | | | 2 | 269-271 C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₄ S | 83 | C 58.53 (58.44) H 4.42 4.33 N 13.65 13.59 |
| 81 | | | 2 | 234-236 C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₅ S | 89 | C 57.26 (57.26) H 4.58 4.46 N 12.72 12.58 |

【0126】

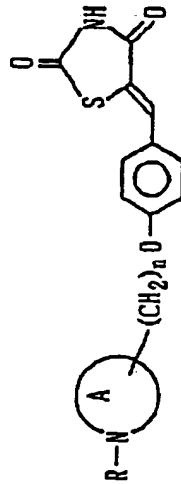
* * 【表26】



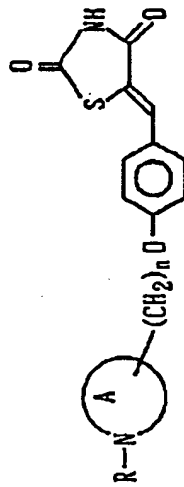
| 化合物No. | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|--------|---|---|---|---|--------|---|
| 82 | | | 3 | 201-202 C ₂₂ H ₂₀ N ₃ O ₄ ClS | 90 | C 57.70 (57.58) H 4.40 4.34 N 9.18 9.09 |
| 83 | | | 3 | 239-241 C ₂₃ H ₂₀ N ₃ O ₄ F ₃ S | 94 | C 56.21 (56.28) H 4.10 4.11 N 8.55 8.55 |
| 84 | | | 3 | 204-207 C ₂₂ H ₁₈ N ₃ O ₄ F ₂ S | 78 | C 57.51 (57.70) H 4.17 4.07 N 9.15 8.83 |

【0127】

* * 【表27】



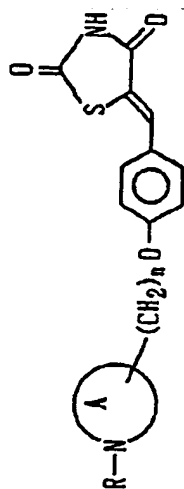
| 化合物No | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|---|-----------|--|
| 85 | | | 3 | 193-195 C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₄ ClFS | 89 | C 55.52 (55.67) H 4.02 (3.97) N 8.83 (8.70) |
| 86 | | | 1 | 225-228 C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅ S | 90 | C 62.25 (62.26) H 4.75 (4.73) N 6.60 (6.59) |
| 87 | | | 1 | 205-209 C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₄ ClFS | 93 | C 56.44 (56.25) H 3.61 (3.48) N 6.27 (6.30) |



| 化合物No. | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|--------|---|---|---|--|--------|---|
| 88 | | | 1 | 187-189 $C_{23}H_{21}N_3O_3S$ $1/5H_2O$ | 81 | C 65.29 (65.08) H 5.10 4.96 N 9.93 9.81 |
| 89 | | | 1 | 184-186 $C_{22}H_{16}N_3O_3F_3S$ $4/5H_2O$ | 84 | C 55.76 (55.70) H 3.74 3.83 N 8.87 8.43 |
| 90 | | | 1 | 237-238 $C_{21}H_{17}N_3O_3S$ | 61 | C 64.44 (64.33) H 4.38 4.25 N 10.73 10.57 |

【0129】

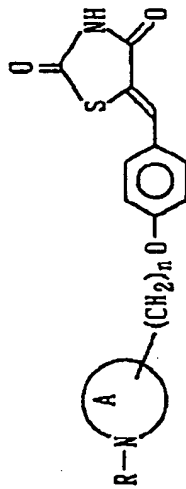
* * 【表29】



| 化合物No | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|---|-----------|---|
| 91 | | | 1 | 204-206 C ₂₁ H ₁₆ N ₃ O ₃ ClS | 61 | C 59.22 (59.35) H 3.79 3.71 N 9.87 9.69 |
| 92 | | | 1 | 202-204 C ₂₂ H ₁₈ N ₃ O ₃ ClS H ₂ O | 90 | C 57.70 (57.70) H 4.40 4.23 N 9.18 9.00 |
| 93 | | | 1 | 247-250 C ₂₁ H ₁₆ N ₃ O ₃ ClS 2/5H ₂ O | 53 | C 58.24 (58.45) H 3.91 3.70 N 9.70 9.69 |

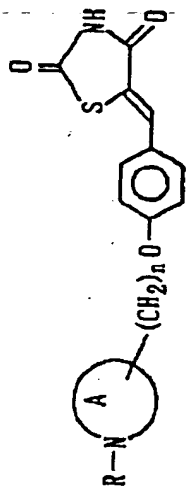
【0130】


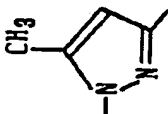
* * 【表30】



| 化合物No | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|--|-----------|---|
| 94 | | | 1 | 204-207 C ₂₂ H ₁₆ N ₃ O ₃ F ₃ S | 80 | C 57.51 (57.25) H 3.51 3.35 N 9.15 9.24 |
| 95 | | | 1 | 280-283 C ₂₁ H ₁₆ N ₃ O ₃ ClS H ₂ O | 96 | C 56.82 (56.52) H 4.09 3.82 N 9.47 9.41 |
| 96 | | | 1 | 220-222 C ₂₂ H ₁₆ N ₃ O ₃ F ₃ S 1/5H ₂ O | 98 | C 57.07 (56.91) H 3.57 3.43 N 9.07 8.87 |

【0131】
【表31】



| 化合物No | R | A | n | 融 点 (℃) 分子式 | 収 率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDC Cl_3) | | | | | | | | | |
|--------|---|---|---|---|------------|--|---|---|---|-------|------|-------|--------|------|--------|
| 97 |  |  | 1 | 260-263 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ | 94 | <table><thead><tr><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr></thead><tbody><tr><td>64.44</td><td>4.38</td><td>10.73</td></tr><tr><td>(64.27</td><td>4.33</td><td>10.66)</td></tr></tbody></table> | C | H | N | 64.44 | 4.38 | 10.73 | (64.27 | 4.33 | 10.66) |
| C | H | N | | | | | | | | | | | | | |
| 64.44 | 4.38 | 10.73 | | | | | | | | | | | | | |
| (64.27 | 4.33 | 10.66) | | | | | | | | | | | | | |

87

(45)

特開平7-138258

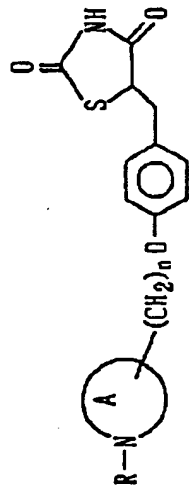
88

【0132】
【表32】

10

20

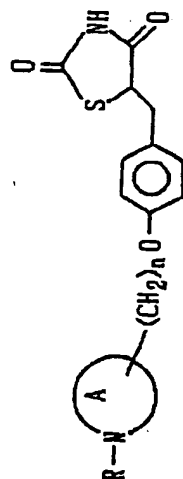
30



| 化合物No. | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又は ¹ H-NMR 計算値(分析値)(CDCl ₃) |
|--------|---|---|---|--|-----------|---|
| 98 | | | 2 | 239-241 C ₂₂ H ₂₀ N ₃ O ₄ P ₃ S 4/5H ₂ O | 80 | C 53.50 (53.32) H 4.41 4.00 N 8.51 8.42 |
| 99 | | | 2 | 96-99 C ₂₂ H ₂₀ N ₃ O ₅ P ₃ S | 65 | C 53.33 (53.11) H 4.07 4.14 N 8.48 8.35 |

【0133】

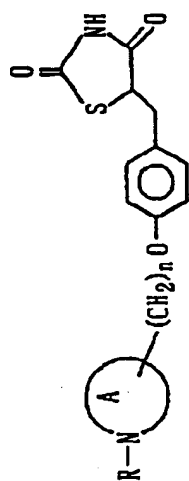
* * 【表33】



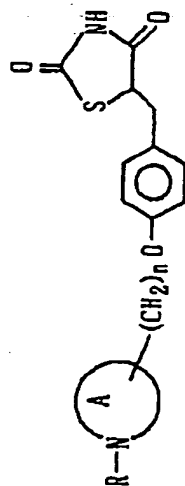
| 化合物No | R | A | n | 融点(°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|---|-----------|---|
| 100 | | | 2 | 83-86 C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₄ S 3/10H ₂ O | 80 | C 62.09 (62.11) H 5.80 5.73 N 9.44 9.32 |
| 101 | | | 2 | 247-250 C ₂₁ H ₂₀ N ₃ O ₄ Cl ₂ S 4/5H ₂ O | 83 | C 54.79 (55.00) H 4.73 4.53 N 9.13 8.81 |
| 102 | | | 2 | 62-64 C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ F ₂ S 3/5H ₂ O | 75 | C 55.04 (54.84) H 4.44 4.10 N 9.17 8.96 |

【0134】

* * 【表34】



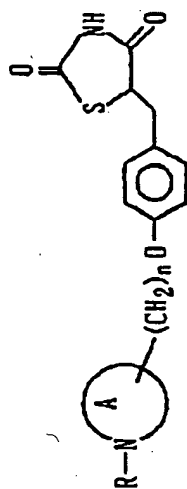
| 化合物No. | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|--------|---|---|---|---|--------|---|
| 103 | | | 2 | 69-72 C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ C ₂ S | 74 | C 52.51 (52.57) H 3.99 4.06 N 8.75 8.60 |
| 104 | | | 2 | 143-145 C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₆ S | 49 | C 58.01 (57.91) H 4.65 4.70 N 9.23 9.12 |
| 105 | | | 2 | 68-71 C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄ S | 69 | C 61.30 (61.12) H 5.14 5.16 N 10.21 10.03 |



| 化合物No | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCℓ ₃) |
|-------|---|---|---|---|-----------|---|
| 106 | | | 2 | 61-63 C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ ClFS | 75 | C 54.37 (54.43) H 4.13 4.13 N 9.06 8.94 |
| 107 | | | 2 | 62-64 C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅ S | 68 | C 59.85 (59.68) H 5.25 5.13 N 9.52 9.45 |
| 108 | | | 2 | 63-66 C ₂₁ H ₂₀ N ₃ O ₄ FS | 71 | C 58.73 (58.58) H 4.69 4.60 N 9.78 9.66 |

【0136】

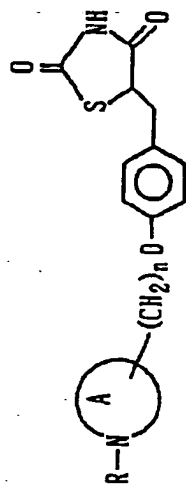
* * 【表36】



| 化合物No | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|---|-----------|---|
| 109 | | | 2 | 62-64 C ₂₁ H ₂₀ N ₃ O ₄ FS | 77 | C 58.73 (58.56) H 4.69 4.78 N 9.78 9.59 |
| 110 | | | 2 | 69-73 C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅ S 1/5H ₂ O | 45 | C 59.37 (59.44) H 5.30 5.09 N 9.44 9.16 |
| 111 | | | 2 | 184-188 C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄ S | 71 | C 58.24 (58.22) H 4.89 4.98 N 13.58 13.41 |

【0137】

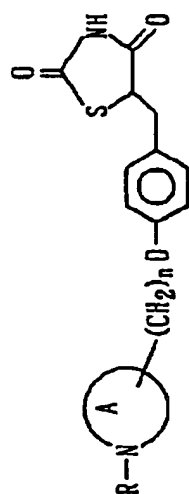
* * 【表37】



| 化合物No. | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (COC ₂ S) |
|--------|---|---|---|---|-----------|---|
| 112 | | | 2 | 155-157 C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₅ S | 61 | C 57.00 (57.00) H 5.01 5.03 N 12.66 12.56 |
| 113 | | | 3 | 124-127 C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄ ClS | 61 | C 57.45 (57.50) H 4.82 4.84 N 9.14 9.05 |
| 114 | | | 3 | 121-123 C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₄ F ₃ S | 74 | C 55.98 (56.19) H 4.49 4.48 N 8.51 8.45 |

101

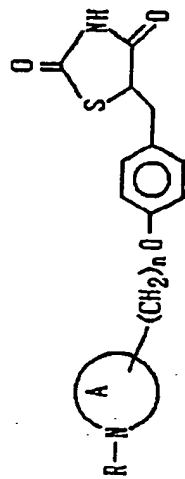
102



| 化合物No | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|---|-----------|---|
| 115 | | | 3 | 122-125 C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄ F ₂ S | 59 | C 57.26 (57.49) H 4.59 4.63 N 9.11 9.02 |
| 116 | | | 3 | 泡状物 C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₄ ClPS | 81 | 1.91-2.00(2H, m), 3.07(1H, dd), 3.20-3.80(7H, m), 3.99(2H, t), 4.87(1H, dd), 6.88(2H, d), 7.21(2H, d), 7.25-7.57(3H, m), 12.01(1H, brs) |
| 117 | | | 1 | 泡状物 C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ S 1/5H ₂ O | 80 | 2.40(1H, dd), 2.71(1H, dd), 2.80-2.94(1H, m), 3.08(1H, dd), 3.30(1H, dd), 3.67(1H, dd), 3.74(3H, s), 3.95-4.04(3H, m), 4.87(1H, dd), 6.89-6.95(4H, m), 7.16(2H, d), 7.56(2H, d), 12.01(1H, brs) |

【0139】

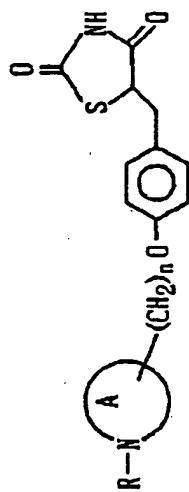
* * 【表39】



| 化合物No | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (CDCI ₃) |
|-------|---|---|---|--|--------|---|
| 118 | | | 1 | 泡状物 C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ ClFS | 79 | 2.37(1H, dd), 2.69(1H, dd), 2.93-3.06(1H, m), 3.07-3.31(2H, m), 3.61-3.99(2H, m), 4.04(2H, d), 4.87(1H, dd), 6.91(2H, m), 7.17(2H, d), 7.35-7.57(3H, m), 12.00(1H, brs) |
| 119 | | | 1 | 泡状物 C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃ S 2/5H ₂ O | 31 | 1.29(3H, t), 2.21(3H, s), 2.73(2H, q), 3.07(1H, dd), 3.47(1H, dd), 4.40(1H, dd), 5.02(2H, s), 7.01(2H, d), 7.16(2H, d), 7.19(2H, d), 7.32(2H, d), 7.58(1H, s) |
| 120 | | | 1 | 泡状物 C ₂₂ H ₁₈ N ₃ O ₃ F ₃ S 1/2H ₂ O | 48 | 2.26(3H, s), 3.10(1H, dd), 3.46(1H, dd), 4.43(1H, dd), 5.04(2H, s), 7.01(2H, d), 7.17(2H, d), 7.44(2H, d), 7.63(1H, s), 7.80(2H, d) |

【0140】

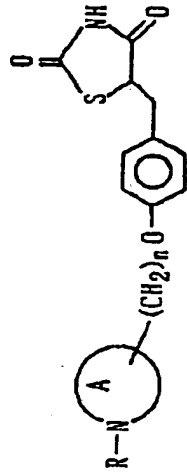
* * 【表40】



| 化合物No. | R | A | n | 融点 (°C) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値 (%) 又はH-NMR 計算値 (分析値) (COCℓ ₃) |
|--------|---|---|---|---|--------|--|
| 121 | | | 1 | 泡状物 C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S | 56 | 2.22(3H, s), 3.10(1H, dd), 3.47(1H, dd), 4.44(1H, dd), 5.03(2H, s), 7.02(2H, d), 7.15(2H, d), 7.30(2H, d), 7.42-7.58(3H, m), 7.60(1H, s) |
| 122 | | | 1 | 泡状物 C ₂₁ H ₁₈ N ₃ O ₃ CS | 56 | 2.35(3H, s), 3.14(1H, dd), 3.45(1H, dd), 4.52(1H, dd), 4.93(2H, s), 6.95(2H, d), 7.18(2H, d), 7.40(2H, d), 7.46(2H, d), 7.70(1H, s), 8.20(1H, brs) |
| 123 | | | 1 | 泡状物 C ₂₂ H ₂₀ N ₃ O ₃ CS | 24 | 2.30(3H, s), 2.31(3H, s), 3.11(1H, dd), 3.43(1H, dd), 4.48(1H, dd), 4.86(2H, s), 6.95(2H, d), 7.17(2H, d), 7.35-7.45(4H, m), 9.97(1H, brs) |

【0141】

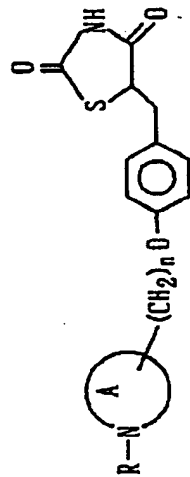
* 40 * 【表41】



| 化合物No | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値) (CDCl ₃) |
|-------|---|---|---|---|-----------|---|
| 124 | | | 1 | 179-182 C ₂₁ H ₁₈ N ₃ O ₃ ClS | 64 | C 58.24 (58.45) H 3.91 3.70 N 9.70 9.69 |
| 125 | | | 1 | 泡状物 C ₂₂ H ₁₈ N ₃ O ₃ F ₃ S | 66 | 3.07(1H, dd), 3.32(1H, dd), 4.88(1H, dd), 5.12(2H, s), 6.53(1H, s), 6.92(2H, d), 7.17(2H, d), 7.71-7.90 (4H, m), 12.01(1H, brs) |
| 126 | | | 1 | 180-183 C ₂₁ H ₁₈ N ₃ O ₃ ClS | 56 | C 58.95 (59.11) H 4.24 3.95 N 9.82 9.83 |

【0142】

* * 【表42】



| 化合物No. | R | A | n | 融点(℃) 分子式 | 収率 (%) | 元素分析値(%) 又はH-NMR 計算値(分析値) (CDCl ₃) |
|--------|---|---|---|---|-----------|---|
| 127 | | | 1 | 79-82 C ₂₂ H ₁₈ N ₃ O ₃ F ₃ S | 57 | C 57.26 (57.20) H 3.93 3.93 N 9.11 9.01 |
| 128 | | | 1 | 165-167 C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S | 24 | C 64.11 (63.81) H 4.87 4.63 N 10.68 10.55 |

【0143】実験例1 (マウスに於ける血糖低下作用)

被検化合物を2.5mg/ml (化合物102は1.5mg/ml、化合物122は0.75mg/ml) になるように0.5% (W/V) ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 溶液に懸濁し、8~10週令の雄性KK-Ayマウス (日本クレア、1群6匹) に体重10g当り0.1mlの割合で経口ゾンデを用いて強制経口投与した。被検化合物は1日当り朝夕の2回投与し、5日間連*

* 続投与した。実験開始前日及び投薬終了の翌日にマウスの尾静脈より採血し、ヘパリンを加えた採血管に取り、血糖値をグルコースオキシダーゼ法により測定した。この血糖値より次式 (a) にて低下率を算出した。この結果を表43に示す。

【0144】

【数1】

$$\text{低下率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{薬物投与群の血糖値}}{\text{薬物非投与群の血糖値}} \right) \times 100 \quad (\text{a})$$

【0145】

【表43】

111

| 被検化合物 (化合物番号) | 血糖低下率 (%) |
|------------------|--------------|
| 98 | 41 |
| 99 | 53 |
| 101 | 34 |
| 102 | 52 |
| 122 | 21 |

112

【0146】

【発明の効果】本発明のチアゾリジンジオン誘導体
(1)は、優れた血糖低下作用及び血中脂質低下作用を
有するので糖尿病治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶

C07D 417/14

識別記号

213

片内整理番号

233

FI

技術表示箇所

// (C07D 417/12

233:32

277:34)

(C07D 417/12

233:60

277:34)

(C07D 417/12

207:27

277:34)

(C07D 417/12

231:12

277:34)

(C07D 417/14

233:32

277:34

317:48)

(C07D 417/14

213:04

233:32

277:34)

(C07D 417/14

213:64

233:32

277:34)